

**Etude Statistique, Clinique
et Thérapeutique
de la Granulomatose maligne
A propos de 170 observations**

Travail du Service du Professeur CROIZAT
et du Centre Professeur Léon Bérard
(Directeur : Professeur SANTY)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 JUILLET 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

KUENTZ Maurice

Né le 31 Juillet 1924 à GRENOBLE (Isère)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1955

ÉTUDE STATISTIQUE, CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
DE LA GRANULOMATOSE MALIGNE
(A PROPOS DE 170 OBSERVATIONS)

ERRATA

- Page 34, 9^e ligne, lire : **DIVERSES** au lieu de : « DIVERSEES ».
- Page 41, 3^e ligne, lire : (le plan de la trachée en arrière) **et le plan** (des bronches lobaires).
- Page 44, 34^e ligne, lire : **l'existence** au lieu de : « lexistence ».
- Page 46, 22^e ligne, lire : **ou des images**, au lieu de : « ou a des images ».
- Page 47, 34^e ligne, lire : **au traitement**, au lieu de : « traitmeent ».
- Page 49, 33^e ligne, lire : **récidivant**, au lieu de : « recedivant ».
- Page 60, 14^e ligne, lire : **Parfois**, au lieu de : « Parfios ».
- Page 75, 7^e ligne, lire : **suc**, au lieu de : « sec ».
- Page 81, 9^e ligne, lire : **insisterons**, au lieu de : « insisternos ».
- Page 149, 15^e ligne, lire : **observés**, au lieu de : « abservés ».
- Page 163, 29^e ligne, lire : **du Pr BERGER**, au lieu de : « de Pr Berger ».
- Page 189, 25^e ligne, lire : **intercalaire**, au lieu de : « intersalaire ».
- Page 193, 12^e ligne, lire : **jours**, au lieu de : « juors ».
- Page 205, 7^e ligne, lire : **symptomatiques**, au lieu de : « symptômatiques ».
- Page 218, 8^e ligne, lire : **(stade III)**, au lieu de : « ,stade II) ».
- Page 220, 4^e ligne, lire : **cutanées**, au lieu de : « cutanèse ».

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....
Doyen.....
Assesseur.....

MM. J. LEPINE
HERMANN
GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, LEPINE,
SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAYAUD
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MAYOUX
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHEIM
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREYON
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS dét. à Bayreuth
Médecine du Travail.....	BOURRET
Parasitologie et Pathologie exotique.....	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale.....	DELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Histologie.....	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE
Thérapeutique.....	LEVRAT
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Biologie médicale.....	JOURDAN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Chimie analytique pharmacéutique.....	BADINAND

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique.....
Physique biologique.....

MM. BANSSILLON
BERGER

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Parasitologie.....	MM. COUDERT	Bactériologie.....	MM. A. BERTOYE
Parasitologie.....	ROMAN	Physiologie.....	CHATONNET
Histologie.....	X...	Physiologie.....	J.-F. CIER
		Biochimie médicale.....	R. CREYSSEL

MM.

Pathologie médicale..... BRUN
Pathologie médicale..... M. GIRARD
Pathologie médicale..... P. GIRARD
Pathologie médicale..... JEUNE
Pathologie médicale..... VACHON
Pathologie médicale..... GALT
Pathologie médicale..... GONIN
Pathologie chirurgicale..... BERARD
Pathologie chirurgicale..... DARGENT
Pathologie chirurgicale..... DESJACQUES
Pathologie chirurgicale..... LABRY
Pathologie chirurgicale..... MANSUY
Pathologie chirurgicale..... A. TRILLAT
Pathologie chirurgicale..... GUILLET
Orthopédie..... J. MARION
Obstétrique..... BROCHIER
Obstétrique..... MAGNIN
Obstétrique..... MATHIEU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Anatomie pathologique..... MM. A. GUICHARD
Anatomie..... M. LATARJET
Neuro-chirurgie..... LECUIRE
Oto-rhino-laryngologie..... X...
Ophtalmologie..... PAUFIQUE
Urologie..... PERRIN
Dermato-syphiligraphie..... THIERS
Médecine légale..... X...

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Hygiène..... MM. BENAZET
Histologie..... L. DUMONT
Physique biologique..... MORET
Pharmacie et Pharmacol..... A. CIER
Chimie organ. et toxicol..... L. PERROT

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CROIZAT, Président ; LEVRAT, DARGENT, GALT, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

**Etude Statistique, Clinique
et Thérapeutique
de la Granulomatose maligne
A propos de 170 observations**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 7 JUILLET 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

KUENTZ Maurice

Né le 31 Juillet 1924 à GRENOBLE (Isère)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LEIDEN

Étude Statistique Clinique
et Thérapeutique
de la Gravidité malingue
A propos de 175 observations

1882



KUNSTEN

A MA GRAND'MERE

A MON PERE, le Docteur Pierre KUENTZ

Radiologue des Hôpitaux de Grenoble

Cette thèse est un faible témoignage de mon affection.
Il m'a toujours donné l'exemple du travail.
Il a présidé à mon orientation radiologique, et il sera
toujours pour moi le meilleur des pères et des conseillers.

A MA MERE

que j'unis dans la même affection.
Avec toute ma reconnaissance,

A MON FRERE, le Docteur Jacques KUENTZ

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Malgré une longue et pénible séparation, il a toujours
été pour moi un ami.
Qu'il trouve ici tous mes vœux de bonheur et de réussite.

A MA BELLE-SŒUR, le Docteur KUENTZ-PRUVOST

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. CROIZAT

Au cours d'un semestre passé dans son service, nous avons eu l'immense privilège de travailler à ses côtés. Nous avons pu ainsi apprécier l'étendue de sa culture, la finesse de son esprit, la simplicité de son accueil et son extrême bonté. La clarté de son enseignement toujours nuancé nous a permis de comprendre les problèmes les plus complexes de l'hématologie.

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail, dont le sujet lui est tout particulièrement cher.

Qu'il veuille bien croire à notre très profond et très respectueux attachement.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

A NOS MAITRES

Monsieur le Professeur M. LEVRAT

Après notre Externat, il nous a accueilli avec bienveillance dans son service de l'Antiquaille. Nous avons ensuite, au cours d'un semestre, apprécié la valeur et la clarté de son enseignement toujours précis et nuancé. C'est avec un très grand plaisir que nous suivions ses visites : nous avons admiré la sûreté et la précision de son diagnostic ; nous avons appris la valeur de l'interrogatoire et de l'examen dans l'interprétation radiologique. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé M. DARGENT

Nous avons bénéficié au Centre Professeur Léon Bérard de sa remarquable expérience cancérologique. Nous avons été conquis par l'étendue de sa culture et la diversité de ses connaissances.

Pendant toute l'élaboration de ce travail, les encouragements qu'il n'a cessé de nous prodiguer nous ont particulièrement touché.

Il a bien voulu nous faire l'honneur d'être parmi nos juges.

Nous l'assurons de notre profonde admiration et de notre fidèle attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé P. GALY

Le semestre passé dans son Service du Perron a été riche d'enseignement. Malgré notre ignorance en physiologie, il s'est toujours montré bienveillant à notre égard.

Au cours de la rédaction de cette thèse, il nous a accueilli dans son laboratoire avec une grande simplicité.

Nous le remercions d'avoir accepté de nous juger, et nous l'assurons de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur P. PAUPÈRT-RAVAULT

Nous avons eu le plaisir de travailler dans son Service comme Externe, puis comme Interne.

Nous avons toujours admiré la logique et le bon sens avec lesquels il enseigne les problèmes les plus ardues de la pathologie médicale.

Nous avons pu apprécier son indulgente compréhension et son amicale bienveillance lorsque nous nous laissions guider, dans l'examen d'un malade, par les seules constatations radiologiques.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueux dévouement.

A Monsieur le Docteur L. REVOL

Il a bien voulu nous faire profiter de son expérience des traitements chimiothérapiques au cours de la granulomatose maligne.

Nous le remercions des précieux conseils qu'il nous a prodigués avec bienveillance au cours de l'élaboration de cette thèse.

Nous tenons à l'assurer de la fidélité des sentiments que nous lui portons.

A NOS MAITRES DANS NOTRE SPECIALITE

A Monsieur le Professeur M. BERGER

Au cours de la préparation du diplôme de Radiologie, nous avons été séduit par la précision de ses idées et par la clarté de ses exposés.

Qu'il trouve ici l'expression de notre considération respectueuse.

A Monsieur le Docteur M. GIRAUD

Il a été notre premier Maître en Radiologie. Nous avons pu profiter, au cours de deux semestres passés dans son Service, de ses conseils expérimentés. Nous avons toujours admiré la prudence et la sûreté de son interprétation radiologique. Il a eu l'obligeance de nous confier ses observations.

Qu'il soit assuré de notre profond attachement et de notre respectueux dévouement.

A Monsieur le Docteur J. PAPILLON

Au cours de trois semestres passés à travailler à ses côtés, dans une atmosphère pleine de cordialité, nous avons pu nous initier aux problèmes de la cancérologie.

Il nous a inspiré ce sujet de thèse ; ses conseils éclairés nous ont été d'un précieux secours.

Nous avons, dans des circonstances personnelles, apprécié sa grande bienveillance à notre égard.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre respectueuse affection.

A Monsieur le Docteur BUFFARD

A Monsieur le Docteur BERAUD

A CEUX QUI ONT CONTRIBUE A L'ELABORATION
DE CE TRAVAIL

A Monsieur le Professeur Agrégé R. CREYSSEL

Nous avons trouvé auprès de lui un accueil bienveillant
et ses travaux sur l'électrophorèse nous ont été d'une
aide précieuse.

A Monsieur le Docteur P. MOREL

Il nous a fait profiter de sa particulière compétence dans
la cytologie ganglionnaire.
Nous avons pu apprécier ses dons multiples et nous
l'assurons de notre amitié.

A Monsieur le Docteur F. PINET

Son amitié et ses encouragements ont contribué pour
une large part à l'élaboration de ce travail.

Aux Docteurs R. BOUVET, G. LACOSTE et CHARVILLAT

A Madame Sœur BOGNON
Sœur Mère du Service du Professeur Croizat

A Mesdemoiselles ROUSSET, VALENCIN et MATHIEU
du Centre Léon Bérard

Dont nous avons mis à contribution la gentillesse ami-
cale, la compétence et le dévouement.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE GRENOBLE

Monsieur le Professeur SIGAUD (*In Memoriam*)
Monsieur le Professeur LATREILLE (*In Memoriam*)
Monsieur le Professeur BETHOUX

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE LYON

Externat Provisoire :

Monsieur le Professeur TAVERNIER (*In Memoriam*)

Externat :

Monsieur le Professeur WERTHEIMER
Monsieur le Professeur P. ROCHET
Monsieur le Professeur COTTE (*In Memoriam*)
Monsieur le Professeur J. DECHAUME
Monsieur le Docteur NAUSSAC
Monsieur le Professeur PAUPERT-RAVAULT

Internat :

Monsieur le Professeur Agrégé GALY
Monsieur le Docteur SOUSTELLE
Monsieur le Docteur GIRAUD
CENTRE LEON BERARD (deux semestres)
Monsieur le Professeur CROIZAT
Monsieur le Professeur LEVRAT
Monsieur le Professeur PAUPERT-RAVAULT

Internat Médaille d'Or : CENTRE LEON BERARD

Monsieur le Docteur GIRAUD

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT GRENOBLOIS

Messieurs les Docteurs P. JUILLET et P. CHATAING

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

Messieurs les Docteurs R. GIGNOUX et J. CONFAVREUX
Ch. CHASSAGNON et L. DURAND
S. MIKAELIAN et R. FRANÇOIS

A NOTRE CONFERENCIER DE RADIOLOGICAT

Monsieur le Docteur P. BRET

Son dynamisme et son érudition rendent ses conférences
des plus attrayantes.
Qu'il soit assuré de notre amical attachement.

Aux Docteurs J.-F. MONTBARBON et A. ANJOU

En témoignage de notre fidèle amitié.

A MES AMIS GRENOBLOIS DE L'INTERNAT

Les Docteurs F. JACQUOT et R. LATREILLE

A TOUS MES CAMARADES DE L'INTERNAT

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION — GENERALITES

DEFINITION

La maladie de Hodgkin est une variété de lymphadénie, caractérisée par ses lésions histologiques granulomateuses polymorphes, nées des éléments réticulaires, dont certains prennent le type de cellules monstrueuses, dites de Sternberg.

On sait combien l'aspect clinique et histologique de l'affection est *protéiforme*. Ces aspects ne répondent pas toujours à cette définition, tout au moins dans certaines formes et pendant un certain temps de leur évolution.

D'autre part, une définition nosologique est difficile à donner du fait de l'incertitude de son origine exacte. Nous rappellerons ce que disaient déjà FAVRE et CROIZAT il y a plus de 20 ans : « Le granulome malin est comme à la ligne de partage des eaux entre l'inflammation et les processus que nous disons néoplasiques ».

NOTRE BUT

Notre but, dans ce travail, n'est pas de retracer l'historique de la maladie, d'en discuter la pathogénie et le diagnostic ou d'en décrire les caractères anatomopathologiques, mais à propos d'un certain nombre d'observations, faire quelques constatations statistiques (*).

(*) Nous tenons à signaler que nous n'avons pas employé les méthodes mathématiques de statistique, que BOUVET a décrites dans sa thèse sur la leucémie myéloïde. (Lyon, 1955.)

Dans une première partie, après de brèves considérations étiologiques, nous étudierons les diverses manifestations hodgekiniennes que l'on peut rencontrer; nous poursuivrons par l'étude hématologique et nous essayerons d'établir un pronostic à partir d'un certain nombre de facteurs figurant à un instant quelconque au cours de l'évolution.

La deuxième partie sera consacrée à la thérapeutique; après avoir rappelé les différentes méthodes de traitement, nous exposerons nos résultats et les indications qui peuvent en résulter.

NOTRE MATERIEL D'ETUDE

Nous avons réuni les observations de granulomatose traitée dans le service de notre Maître le Professeur CROIZAT, dans le service du Docteur GIRAUD, et au Centre Léon-Bérard. D'autre part, nous tenons à remercier le Docteur REVOL et le Docteur PAPILLON, qui ont bien voulu nous confier leurs observations personnelles.

Notre période d'étude s'étend de janvier 1935 à novembre 1954. Nous avons arrêté notre statistique à cette date limite et nous avons seulement tenu compte de l'état de santé de nos malades avant cette date, excluant tout épisode, même intéressant, survenu ultérieurement.

Nous avons *sélectionné* nos observations *d'après les critères histologiques et cliniques*; nous n'avons gardé que les cas où l'examen histologique ou cytologique affirmait le diagnostic (souvent même plusieurs fois chez le même malade) et ceux chez lesquels l'évolution clinique venait confirmer une grande probabilité histologique. Après avoir éliminé 27 malades, dont le diagnostic anatomopathologique était discutable ou dont le recul a été jugé insuffisant, nous avons finalement retenu 170 cas se répartissant ainsi :

— Biopsie ganglionnaire très positive.....	124 cas - 73 %
— Ponction ganglionnaire très positive.....	22 cas - 13 %
— Biopsie ganglionnaire :	
probabilité confirmée par la clinique.....	20 cas - 11 %
— Ponction splénique	1 cas
— Thoracotomie et biopsie positive	1 cas
— Biopsie d'une tumeur épidurale.....	1 cas
— Autopsie (Hodgkin et tuberculose).....	1 cas

On remarque que, dans presque 90 % des cas, l'histologie était très positive. Notons aussi que l'examen anatomopathologique n'a pas toujours porté sur des adénopathies superficielles, mais deux fois sur l'amygdale, deux fois sur des ganglions abdominaux profonds découverts lors d'une intervention pour syndrome abdominal, et deux fois sur des masses para-sternales.

CHAPITRE II

ETIOLOGIE

Remarquons d'abord que la granulomatose maligne ne représente qu'un faible pourcentage de la morbidité générale (Uddstromer : 0,09 % — Ludin : 0,22 % — Babaianz : 0,13 %), mais cependant sa fréquence semble augmenter actuellement. D'autre part, un facteur géographique a été relevé par certains auteurs, le pourcentage des formes graves étant très variable selon les pays.

SEXE

Sur 170 cas, nous en avons 78 chez la femme et 92 chez l'homme (54 %). Cette *prédominance chez l'homme* est notée par la plupart des auteurs : PETERS, HERNER (2/3 des cas), GOLDMANN (143 sur 212 cas), DEVOIS et DECKER (101 sur 182 cas), JACKSON et PARKER (70 %) ; cependant, GILBERT, JUSTIN-BESANÇON trouvent un partage égal, GIRAUD (Lyon) un pourcentage plus important de femmes (72 pour 60 hommes).

AGE

La granulomatose maligne est une maladie de la première moitié de la vie. Si elle est plutôt rare avant 15 ans et exceptionnelle après 60 ans, elle est plus fréquente entre 20 et 50 ans (72 %), avec un maximum au cours de la *troisième décade* (36 %). Cependant, nous avons observé 23 cas avant 20 ans dont un de 6 ans et 3 de 10 ans : L'âge extrême concerne une femme (74 ans).

L'âge moyen est peu différent suivant le sexe : 33,5 ans pour l'homme et 32,6 ans pour la femme. Ces chiffres concordent avec ceux des différentes statistiques françaises et étrangères que nous avons consultées. Cependant, en Allemagne, FISSENEWERT obtient 38,4 ans pour l'homme et 34,8 pour la femme.

Tous nos résultats sont contenus dans le *tableau n° 1* : nous l'avons établi en fonction de l'âge du malade au début de l'affection.

0 — 9 ans :	1 cas (6 ans)
9 — 19 ans :	22 cas (3 de 10 ans)
20 — 29 ans :	62 cas
30 — 39 ans :	31 cas
40 — 49 ans :	30 cas
50 — 59 ans :	13 cas
60 — 69 ans :	9 cas
70 — 79 ans :	2 cas

170 cas

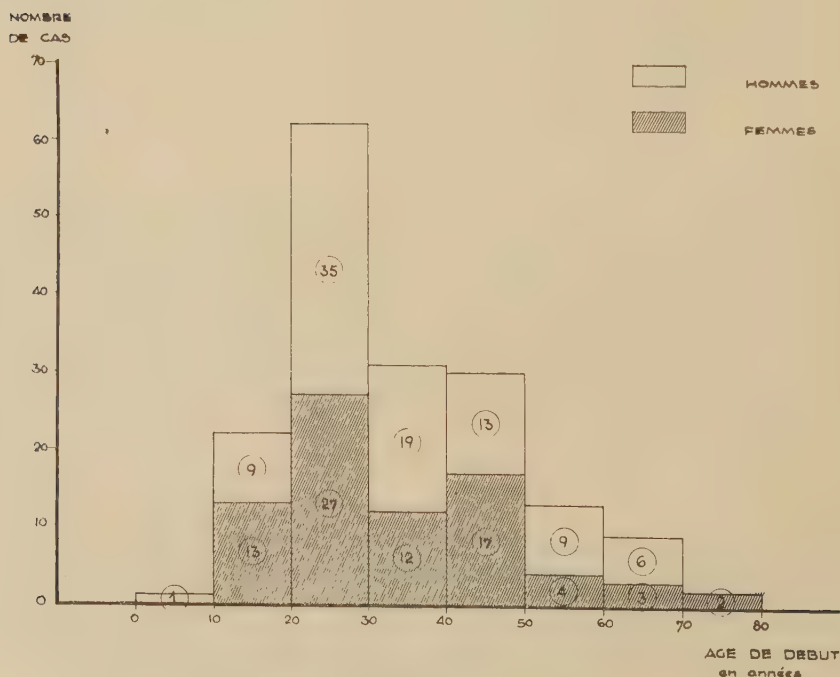


Tableau 1 : Distribution de l'âge de début dans la granulomatosé

ANTECEDENTS

La granulomatose maligne n'est pas héréditaire, mais on a cité de rares *cas familiaux* : l'oncle maternel d'un de nos malades est mort d'une maladie de Hodgkin.

Sa parenté avec la tuberculose a été souvent discutée et on connaît l'association possible des deux maladies. Il n'est pas rare, d'ailleurs, de relever chez les malades des *antécédents tuberculeux* plus ou moins éloignés. Nous avons ainsi 5 cas ayant présenté une pleurésie ou un mal de Pott, 2 cas une tuberculose pulmonaire ancienne traitée et guérie. Mais il est un fait tout particulier à signaler : c'est la présence d'*adénopathies dans l'enfance* ou plusieurs mois avant le début de la maladie, qu'elles soient bacillaires ou non ; nous avons ainsi observé 8 cas, soit 5,8 %, pourcentage relevé aussi par JASSONNI et BELLETINI. De même, JACKSON et PARKER ont noté dans 6 cas sur 213 des ganglions tuberculeux ayant précédé, pendant plusieurs mois ou même des années, la granulomatose maligne. D'autre part, ces auteurs différencient les ganglions bacillaires des ganglions hodgkiniens : les premiers occupent généralement la partie antérieure de la chaîne cervicale, les seconds en occupent la partie postérieure.

Les maladies infectieuses peuvent précéder de peu le début de l'affection comme certains auteurs l'ont souligné (en particulier EBHARDT) : 4 femmes ont présenté 15 jours à un mois avant le début, scarlatine, rougeole ou oreillons. On relève parfois aussi dans les antécédents une *angine* (2 cas) qui, avec l'existence de localisation amygdalienne et la fréquence du siège cervical initial des ganglions, évoque la possibilité de l'inoculation pharyngée.

Une question très discutée, notamment par GOLDMANN, est celle du *traumatisme* comme facteur déclenchant.

On connaît, d'autre part, les observations d'*inoculation cutanée* (FAVRE, NICOLAS et CROIZAT, BARBIER et VIGNON) réserves faites des difficultés diagnostiques avec la maladie des griffes de chat. Dans 2 cas, des adénopathies hodgkiniennes sont apparues deux mois après une plaie de la jambe ou une intervention sur le carpe, mais nous n'avons pas retenu la possibilité de l'inoculation cutanée.

Comme nous le verrons, le début peut se faire par des lésions viscérales, cutanées, ou des adénopathies profondes qui affectent, du moins apparemment, l'allure de chancre d'inoculation.

Enfin, signalons un cas de silicose chez un mineur et 3 cas de *spécificité* ancienne (hommes).

Quant aux *associations* possibles, elles feront l'objet d'un chapitre ultérieur. Signalons cependant que le premier symptôme est apparu 15 jours après une fausse-couche dans 1 cas, 15 jours à deux mois après un accouchement récent dans 4 cas, et 5 fois au cours d'une grossesse.

CHAPITRE III

ETUDE CLINIQUE

Dans ce chapitre, nous étudierons les modes de début apparent de la maladie de Hodgkin chez nos 170 malades ; nous exposerons ensuite le tableau clinique présenté par un groupe de 96 cas. lors du premier examen et avant tout traitement. Nous reprendrons, enfin, notre échantillon de 170 malades pour l'étude des différentes localisations hodgkiniennes observées au cours de l'évolution.

I. — MODE DE DEBUT APPARENT

Il n'a pas toujours été très facile de préciser le mode de début apparent, le malade n'attirant pas toujours l'attention sur le symptôme initial, et, d'autre part, le texte des observations n'est pas toujours très détaillé à ce sujet. Cependant voici les pourcentages que nous avons pu relever pour nos 170 malades.

— *Début par des adénopathies superficielles* : 118 cas, soit 69,7 % : début habituel qui peut se faire en des régions très diverses avec atteinte d'un ou plusieurs groupes ganglionnaires. Avant de donner la répartition de nos cas, il faut signaler que, dans deux observations, la première adénopathie a été découverte lors d'une intervention : l'une pour goître, l'autre pour une affection gynécologique (ganglion du triangle de Scarpa). Les différents gîtes ganglionnaires se répartissent ainsi :

— Un groupe ganglionnaire :	sus-claviculaire	41 cas
	carotidien ou cervical	31 cas
	axillaire	10 cas
	sous-maxillaire	3 cas
	sous-claviculaire	1 cas
	inguinal	3 cas
	triangle de Scarpa	1 cas
— Ganglions bilatéraux		11 cas
— Localisation régionale (cervico-axillaire, etc...)		16 cas
— D'emblée, ganglions généralisés		1 cas
		118 cas
		soit : 69,7 %.

Comme SLAUGHTER et CRAVER, JUSTIN-BESANÇON et ses collaborateurs constatent, dans leur statistique, l'atteinte plus fréquente du *côté gauche* pour les adénopathies cervicales et sus-claviculaires. Ils suggèrent l'hypothèse de l'origine sous-diaphragmatique de la maladie avec, comme voie de propagation, le canal thoracique. Comme DEVOIS et DECKER, nous n'avons pas retrouvé de prédominance nette : en effet, sur les 72 cas de débuts cervicaux ou sus-claviculaires, nous en avons noté 37 à gauche et 35 à droite.

— *Début par une adénopathie médiastinale* : 10 cas, soit 5,9 % (*). Nous entendons par là, la découverte à la radiographie thoracique de telles adénopathies chez des malades venus pour une baisse de l'état général, une légère température, de la toux, du prurit, une paralysie récurrentielle gauche ou un œdème facial. Chez une malade même, ce fut une découverte d'examen pré-natal systématique. Dans ces 10 cas, le premier symptôme venu compléter la scène clinique est apparu 5 fois au bout de 2 mois, 1 fois au bout de 5 mois, 6 mois, 7 mois, 8 mois et un an, mais sans pour cela apporter forcément un élément de diagnostic.

— *Début par des signes fonctionnels thoraciques* sans signes radiologiques (toux, point de côté) : 2 cas.

— *Début par des signes généraux* : 18 cas, soit 10,7 % : 14 fois par des signes généraux divers et 4 fois par une température traînante.

(*) Sans doute, ce pourcentage est-il très relatif puisqu'il existe des formes médiastinales pures, donc sans vérification histologique.

— *Début par des signes cutanés* : 12 cas, soit 7 % : 9 fois par du prurit et 3 fois par des lésions cutanées.

— *Début par une localisation sternale ou para-sternale* : 5 cas, soit 3 % : 2 fois la localisation a été une tuméfaction para-sternale gauche.

— *Début par une lésion amygdalienne* : 1 cas (0,5 %).

— *Début par une paraplégie* : 1 cas (0,5 %).

— *Début par des troubles digestifs* : 2 cas (1,1 %).

— *Début par un syndrome douloureux polyartculaire fébrile* : 1 cas (0,5 %).

Enfin, chez 143 malades qui n'avaient pas été traités dès le premier symptôme, nous avons recherché le délai d'apparition du symptôme suivant : 120 cas (70,5 %) ont vu leur tableau clinique se compléter au cours de la première année (parmi eux, 76 cas au cours des 3 premiers mois) ; les 23 autres cas, entre 2 et 6 ans, ce qui prouve la lenteur d'évolution de certaines formes.

II. — AU PREMIER EXAMEN

Nous allons étudier très succinctement les manifestations présentées par 96 malades (47 femmes, 49 hommes) venus consulter pour la première fois à l'Hôpital Edouard-Herriot et ceci avant tout traitement.

On pourra ainsi se faire une idée, sans doute très approximative, sur l'état des malades que nous avons eu à traiter. D'autre part, ce groupe de 96 cas (56,5 % du nombre total) nous servira, au chapitre thérapeutique, à comparer nos résultats avec ceux des autres statistiques.

A) — Signalons tout d'abord que ces malades sont venus consulter plus ou moins longtemps après le début apparent de leur maladie, rarement dès le début ; nous avons calculé qu'entre le premier symptôme et le début du traitement, il s'était écoulé un intervalle de temps moyen de 10, 9 mois.

B) — Depuis le début de la maladie (en un peu plus de dix mois), la scène clinique s'est modifiée ; nous pourrions ainsi com-

parer quelques pourcentages avec ceux que nous avons observés lors du début apparent et au cours de l'évolution.

— Si, dans 18 cas, on trouvait encore une *adénomégalie* plus ou moins volumineuse, localisée à un seul groupe, par contre, dans 15 cas, le processus avait déjà gagné tous les territoires ou atteignait plusieurs groupes dans 62 cas. On notait par ailleurs 3 fois des adénopathies abdominales.

— Dans 25 % des cas, on notait une *splénomégalie* plus ou moins importante : chez 3 hommes, même, la palpation révélait une rate dépassant de trois travers de doigt le rebord costal.

— Dans 18,7 % des cas, le *foie* était hypertrophié.

— Le malade conservait un *état général* bon dans 68,7 % des cas, alors qu'il était mauvais dans 5,2 %. Une *hyperthermie* entre 38 et 40 se rencontrait dans 29 % des cas.

— Les signes fonctionnels étaient très divers, mais les malades présentaient du *prurit* dans 40,5 % des observations.

— En dehors d'une pleurésie isolée, le médiastin était sain dans 40 cas (41,5 %) : Par contre, les adénopathies médiastines étaient associées à des manifestations pulmonaires, pleurales ou bronchiques dans 7 cas. Mais, dans 50 % des cas, on observait une *atteinte médiastinale*, sans aucune autre manifestation thoracique. Les différents aspects rencontrés feront d'ailleurs l'objet d'une étude particulière dans un paragraphe ultérieur.

— On notait encore : une localisation sternale, 5 fois des masses sterno-costales ou latéro-sternales, des manifestations cutanées diverses dans 6 cas, 2 localisations amygdaliennes, enfin trois femmes étaient enceintes.

Retenons de cette brève étude quelques chiffres :

— Etat général bon.....	68,7 %
— Prurit	40,5 %
— Rate	25 %
— Foie	18,7 %
— Localisation médiastinale (sans autre localisation thoracique).....	50 %

C) — Par ailleurs, signalons quelques cas de *formes localisées* : une forme médiastino-pulmonaire pure dont l'origine fut prouvée par la thoracotomie, une forme neurologique pure (tumeur épidurale dont l'histologie a montré la nature granulomateuse). D'autre part, 19,8 % des malades se présentaient uniquement avec des adénopathies périphériques. Le tableau clinique le plus souvent rencontré était l'association d'adénopathies superficielles et médiastinales (30 %).

D) — Il est intéressant de classer les malades d'après les manifestations qu'ils présentaient lors de ce premier examen. De nombreux auteurs se sont efforcés de distinguer plusieurs *stades* : nous avons adopté au Centre Léon-Bérard les 5 stades de LEVITT (symposium anglais sur les réticuloses : 1951) définis d'après l'importance et la diffusion des localisations hodgkiniennes ; mais nous avons préféré utiliser la classification de Mme V. PETERS (1950) en 3 stades :

« — *stade I* : atteinte d'un ganglion unique, cervical ou autre, mais sans symptômes constitutionnels ;

— *stade II* : atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires dans la moitié inférieure ou supérieure du corps avec ou sans symptômes constitutionnels ;

— *stade III* : atteinte de multiples territoires ganglionnaires (on peut aussi faire rentrer dans ce cadre l'atteinte du squelette et des viscères) avec ou sans symptômes généraux ;

ou forme aiguë fébrile sans atteinte lymphatique évidente.

Peut-être cette classification est-elle très discutable. HAUBRICH lui reproche avec raison de ne tenir compte que de l'extension des manifestations cliniques, et, pour GILBERT, elle laisse dans l'ombre un facteur capital, à savoir *le potentiel évolutif* de la maladie. D'autre part, NICE et STENSTROM, comme beaucoup d'autres, la trouvent trop rigide : on ne peut, en effet, faire rentrer tous les cas cliniques dans ces trois catégories ; DICKER, par exemple, propose une classification en 4 stades. Nous conserverons cependant celle de PETERS, car la plupart des auteurs l'ont utilisée pour établir leurs résultats ; cela

nous permettra ultérieurement de pouvoir comparer nos chiffres avec ceux des différentes statistiques. Le *tableau II* résume les différents pourcentages que nous avons observés ; soulignons *le plus grand nombre de stade III chez l'homme*. (Nous donnons, pour comparaison, les chiffres trouvés par HEALY, dans l'armée américaine.)

Tableau II : Classification clinique en fonction du stade et du sexe

Stades	Nombre de cas		Total	HEALY (U.S.A.) (Hommes, surtout)
	Femme	Homme		
stade I	1	2	3 (3,1 %)	48 (22 %)
stade II	23	11	34 (35,4 %)	32 (15 %)
stade III	23	36	59 (61,5 %)	136 (63 %)

III. — AU COURS DE L'EVOLUTION

Nous allons étudier successivement les signes cardinaux de la maladie : adénopathies, splénomégalie, signes généraux, prurit, et les diverses localisations viscérales survenues au cours de l'évolution des 170 *malades*.

A. — LES ADENOPATHIES :

a) *Les ganglions superficiels*, comme nous l'avons vu, représentent le mode de début le plus souvent rencontré surtout au niveau de la région cervicale inférieure et sus-claviculaire ; l'extension de la maladie se fera ensuite aux groupes sous et rétro-maxillaires, puis, de haut en bas, aux autres territoires ganglionnaires. Mais le processus n'est pas toujours aussi régulier, il n'atteint pas systématiquement tous les gîtes ganglionnaires et dans nombre de cas restera *localisé*, pendant toute ou partie de l'évolution, à un ou plusieurs groupes voisins. Il en a été ainsi dans « 43 % » des cas (surtout chez la femme). GOLMANN signale que 6 fois sur 91 cas des ganglions sous-claviculaires gauches ont représenté la seule manifestation de la maladie pendant un certain temps. Parfois, des adénomégalies prédominent dans certaines régions, à l'exclusion de toute autre (axillaire ou inguinale).

En général les *différents territoires* ne seront pas atteints simultanément (forme généralisée d'emblée), mais le plus souvent successivement. C'est ce que nous avons observé dans « 54 % » des cas (*), surtout chez l'homme où l'extension ganglionnaire est en général plus rapide et plus totale. En dehors des groupes classiques (cervicaux, sus-claviculaires, axillaires, inguinaux), nous avons noté 76 fois des localisations plus inhabituelles qui pourraient passer inaperçues à un examen non approfondi. Par ordre de fréquence, en dehors de l'atteinte classique des adénopathies sous-maxillaires, nous avons noté des ganglions sous-claviculaires et du sillon delto-pectoral (difficilement perceptibles chez la femme, parfois hypertrophiés dans les atteintes mammaires), rétro-pectoraux (parfois très développés et faisant saillie au bord antérieur de l'aisselle), rétro-auriculaires et sous-mastoïdiens, nuchaux, prétragien, sous-mentonniers, hyoïdiens, spinaux, sus-épineux, brachiaux, épitrochléens (classiquement synonyme de spécificité ou de lésions infectées de la main), intercostaux, cruraux ou rétro-cruraux.

On connaît les *caractères* bien spéciaux de ces adénopathies : isolées ou multiples, mobiles, puis fixées, indolores en principe, parfois prurigineuses, asymétriques avec prédominance de l'hypertrophie d'un côté ; au sein d'un même groupe, des ganglions volumineux sont entourés par d'autres plus petits. Ils peuvent atteindre le volume d'un pamplemousse surtout au niveau de la chaîne cervicale ; ils sont de consistance ferme, élastique, tout au moins au début ; ils peuvent devenir d'une dureté ligneuse en vieillissant, ou sous l'effet de la radiothérapie. Parfois cependant, il s'agit de petits ganglions disséminés sans caractère particulier.

Le *caractère évolutif* de ces adénopathies est bien spécial. A part les cas d'évolution d'un seul tenant, l'extension aux différents groupes se fait *de façon irrégulière*, par poussées brèves ou successives, au cours desquelles on peut voir apparaître *brusquement* de nouvelles localisations, une augmentation de volume des ganglions précédemment atteints ou une dissémination rapide ; on aura parfois la surprise de constater une diminution de volume *spontanée mais partielle*, ce qui induit le malade en erreur. Parfois, enfin, les ganglions n'apparaissent que tardivement et sont « guettés » pour permettre de confirmer un diagnostic.

(*) : Dans 5 cas, nous n'avons pu connaître les localisations ganglionnaires au cours de l'évolution, les malades n'ayant plus été suivis.

Classiquement, ces adénopathies ne se ramollissent qu'exceptionnellement et ne se *fistulent pas*. Mais encore faut-il compter avec la *surinfection* ou la *bacillose* associée ; cependant, WEISMANN-NETTER note que la suppuration peut se voir en dehors de ces deux causes et peut être le fait de la maladie de Hodgkin elle-même. JUSTIN-BESANÇON et ses collaborateurs ont observé une inflammation aiguë du ganglion 7 fois sur 110 cas. Nous avons observé 5 fois une fistulisation : dans un cas, la fistule s'expliquait par l'histologie qui a révélé l'association de bacillose et de Hodgkin ; dans deux autres cas, des ganglions sus-claviculaires à caractère inflammatoire ont été ponctionnés ; l'aiguille a retiré un liquide séro-purulent, mais sans bacille de Koch. Dans un autre cas, un ganglion pré-sternal, après ramollissement, s'est ouvert à la peau et la fistule, à bords sains, a persisté pendant de longs mois ; enfin, il en a été de même pour une masse du deuxième espace inter-costal droit.

Signalons, enfin, que l'existence d'adénopathies cervico-axillaires doit toujours faire rechercher la possibilité d'adénopathies médiastinales ; de même, on devra penser à des adénopathies abdominales ou rétro-péritonéales devant une localisation inguinale prédominante (DESJARDINS).

b) *Les adénopathies profondes* peuvent aussi représenter la première manifestation.

— Les ganglions médiastinaux seront étudiés avec les manifestations thoraciques.

— Mais il existe une localisation sur laquelle ont insisté SICHER, puis GEMMILL. Il s'agit de l'atteinte de la *chaîne mammaire interne* qui serait pour eux un signe pathognomonique de Hodgkin (15 % pour SICHER). Il s'agit de tuméfactions siégeant au niveau des deuxième et troisième espaces intercostaux, pouvant les effacer et faire saillie à la face antérieure du thorax. On les interprète à tort comme étant dues à la saillie de masses médiastinales antérieures ou au développement latéral de masses sternales. Il faudrait, dans ce cas, interpréter les lésions osseuses sternales plutôt comme des érosions provoquées par les adénopathies de la chaîne mammaire interne. Il serait peut-être intéressant, dans ces cas, de faire des recherches par des stratigraphies axiales transverses pulmonaires pour juger de la réalité de leur fréquence. Quoiqu'il en soit de leur origine, nous avons rencontré neuf fois (7 fois à gauche) des tuméfactions des premiers espaces inter-

costaux : 4 fois, elles s'accompagnaient d'érosion sternale ou costale au contact.

— *Les adénopathies abdomino-pelviennes et rétro-péritonéales* (25,8 %) sont d'apparition généralement tardive, souvent latentes, ne se traduisant que par des symptômes indirects : vomissements, diarrhée, constipation, pesanteur épigastrique, douleurs coliques, ictère, météorisme abdominal, ascite ou œdème des membres inférieurs. Il faut *systématiquement y penser*, comme y insistait STOIA et plus récemment RILEY et GAILLAND, *devant un prurit persistant ou une fièvre inexplicquée*, continue ou périodique (type Pel-Ebstein). Les symptômes sont variables avec la localisation : les ganglions lombo-aortiques peuvent donner des compressions de l'œsophage inférieur (2 cas), ou des érosions du bord antérieur des corps vertébraux (2 cas) ; les groupes iliaques internes compriment les organes pelviens, les mésentériques retentissent sur le grêle. La palpation nous a révélé 8 fois des masses épigastriques ou abdominales importantes ; dans 8 autres cas, l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs ou d'ascite (en dehors d'un syndrome amyloïde) les a fait discuter. Enfin, 15 fois, on a pu percevoir des adénopathies de la fosse iliaque interne ou de la région obturatrice.

Lorsque l'examen clinique est négatif, il faut s'attacher à les rechercher par des artifices radiologiques : radiographies gastro-duodénales, *transit du grêle* (Thèse de PINET), mais qui ne montrent que le retentissement indirect de ces adénopathies (3 cas) ou mieux *pneumostratigraphies abdominales* (TAPIE, GIRAUD et BÉTOULIÈRES). Cet examen est à pratiquer aussi bien devant une température isolée qu'au cours d'une forme commune de granulomatose maligne généralisée. Les coupes permettent de trouver le foyer responsable en cas de récurrence fébrile, ou l'origine de certains troubles de compression médullaire ou de certains troubles digestifs. Elles autoriseront, sans doute, à « considérer comme exceptionnelles les prétendues formes localisées spléniques ou monoganglionnaires » (TAPIE). Elles contribuent à la recherche « des ganglions péritonéaux dont la découverte rendrait illogique l'intervention sur des localisations apparemment isolées ». Enfin, elles donnent une appréciation directe du volume et du siège des adénopathies, facilitant ainsi une éventuelle radiothérapie. Sur 7 *rétropneumopéritoïnes*, associés à des *stratigraphies tridimensionnelles*, pratiqués chez nos malades, MM. CROIZAT, GIRAUD, BRET, RENDU et ANJOU ont pu déceler 4 fois des adéno-

pathies pré ou latéro-vertébrales « sous forme d'opacité en médail-
lon, en fuseau, déformant plus ou moins la ligne du psoas qui de-
vient bosselée sur les coupes frontales ; et sous formes d'opacités
plus ou moins polycycliques situées dans la région de la tête pan-
créatique qu'elles peuvent refouler, sur les coupes axiales trans-
verses ».

Enfin, ces gîtes profonds peuvent être découverts lors d'une *inter-
vention* pratiquée d'*urgence* pour un syndrome douloureux abdomi-
nal : quatre fois une laparotomie a révélé l'existence de grosses
masses, plus ou moins en voie de nécrose, au niveau de la région
pyloro-duodénale, rétro-pylorique ou rétro-pancréatique.

B. — SPLENOMEGALIE ;

Elle n'est pas constante, même dans les formes généralisées. Ana-
tomiquement envahie dans 75 % des cas de Mlle FALGUIÈRE, la rate
s'est révélée hypertrophiée dans 74 de nos cas (43,5 %) ; la
majorité des auteurs relèvent cependant un pourcentage plus élevé
(MARCHAL et DUHAMEL : 65 % ; JACKSON et PARKER : 56 % des
granulomes). Elle est le plus souvent tardive ; cependant, dans 23
cas, la splénomégalie est apparue avant la fin de la première année
de la maladie, et même, dans quelques cas, au cours des deux pre-
miers mois. Elle peut aussi en constituer la première manifestation.
Le plus souvent de volume modéré, palpable surtout pendant les
périodes d'hyperthermie, elle peut être très volumineuse (rate-
tumeur) : 8 fois, elle a dépassé le rebord costal de plus d'un travers
de main. Cette éventualité peut se voir à la période pré-terminale,
mais la splénomégalie peut aussi être due à une *amylose* (2 fois sur
8). Généralement, elle est indolore, sauf au moment des poussées
où la péricapsulite la rend plus sensible ; en outre, si elle augmente
au cours d'une poussée, elle pourra ensuite persister, tout en gar-
dant le même volume, ou régresser sous l'effet du traitement.

C. — HYPERTROPHIE HEPATIQUE :

Elle est beaucoup moins fréquente et s'associe presque toujours
à une atteinte splénique ; nous l'avons rencontré 66 fois (38,8
p. cent) au cours de l'évolution (12 fois avant la fin de la pre-
mière année). De consistance ferme, le foie ne dépasse, le plus sou-
vent, le rebord costal que de 2 à 3 travers de doigt ; cependant,

4 fois, il a atteint un volume plus important. Son hypertrophie n'est pas obligatoirement diffuse, mais elle peut être *nodulaire*, simulant à l'examen une grosse vésicule (2 cas, dont un vérifié par l'intervention). D'après ABBATUCCI et BEATTY, un gros foie se rencontrerait dans 53 % des cas, il serait plus fréquent chez l'homme et chez la femme aménorrhéique, ce qui leur ferait supposer, une fois de plus, une relation entre les hormones sexuelles et l'évolution de la maladie de Paltauf-Sternberg.

D. — LA FIEVRE ET L'ETAT GENERAL :

— La *fièvre* manque rarement au cours de l'évolution, correspondant à des poussées ganglionnaires. Cependant, pour JACKSON et PARKER, on ne l'observe que dans 43 % des granulomes et dans un tiers des cas des hodgkin-sarcomes ; dans 30 à 50 % des cas pour HOSTER et DRATMAN. Mais on sait combien elle est capricieuse, et, de ce fait, n'attire pas toujours l'attention du malade. Rappelons que dans 4 cas, une température prolongée et inexpliquée a été le premier symptôme. Nous avons observé *tous les types* qui peuvent d'ailleurs se combiner chez le même malade : modérée, intermittente ou à grandes oscillations, plus rarement continue, pseudo-typhique (FABIAN), rémittente ou de type inverse (COLRAT). Le *type ondulant*, décrit en 1887 par PEL et EBSTEIN, est très particulier ; il est cyclique et comparable au rythme de Cheyne-Stokes : après une période d'hyperpyrexie croissante, la courbe revient spontanément à la normale après une quinzaine de jours. A l'apyrexie, qui dure encore environ 15 jours, succède un nouveau cycle. Ce type représente 25 des 35 cas fébriles de BACKER et MANN, et nous l'avons rencontré 15 fois. Mais il faut surtout retenir que l'observation d'une telle courbe thermique, associée ou non à du prurit, doit faire rechercher les *adénopathies profondes* que nous avons pu mettre en évidence une fois par laparotomie, et deux fois par pneumo-stratigraphies. Par ailleurs, si les ondulations correspondent le plus souvent à des poussées ganglionnaires, elles peuvent présenter des relations avec le fonctionnement endocrinien, comme nous l'avons observé chez deux femmes ; pendant plusieurs mois, le début de la poussée thermique coïncidait toujours, chez l'une, avec l'apparition des règles, et chez l'autre, avec le moment de l'ovulation.

— Si l'état général peut rester bon pendant toute l'évolution (35 % des cas), le plus souvent le malade présente asthénie, anorexie, amaigrissement, et, surtout lors des poussées, des sueurs abondantes. La courbe thermique est un bon indice pronostique : elle se régularise sous l'effet du traitement bien conduit et la reprise de l'hyperthermie, ainsi que de l'atteinte générale, précèdent de peu la récurrence.

E. — LE PRURIT :

Sera étudié avec les manifestations cutanées.

F. — LES DIVERSES LOCALISATIONS GRANULOMATEUSES :

1) LES MANIFESTATIONS THORACIQUES :

— Ce sont les plus fréquentes ; elles sont caractérisées avant tout par l'hypertrophie des ganglions médiastinaux à partir desquels se fait, en principe, l'extension aux autres organes thoraciques. C'est ainsi que sur 123 cas de manifestations thoraciques (72,3 %), nous avons observé 4 manifestations pleurales isolées et les 119 autres cas, soit 70 %, ont tous présenté au cours de l'évolution des adénopathies médiastinales : celles-ci sont restées isolées dans 68 cas, mais ont été associées à des manifestations pulmonaires, pleurales, bronchiques ou péricardiques dans 51 autres. Dans ces derniers cas, diverses lésions se sont parfois trouvées associées chez le même malade ; ceci complique le calcul des pourcentages qui ne peuvent être, de ce fait, additionnés. Les différentes localisations se répartissent ainsi (les pourcentages se rapportant au total des cas) :

Médiastin	119 cas	70 %	$\left\{ \begin{array}{l} 40 \% \text{ médiastin isolé.} \\ 30 \% \text{ médiastin associé à d'autres} \\ \text{localisations thoraciques.} \end{array} \right.$
Poumon	38 cas	22,3 %	
Plèvre	27 cas	15,8 %	
Bronche	7 cas	4,1 %	
Péricarde	3 cas	1,7 %	

Ces chiffres sont comparables à ceux des autres statistiques, sauf en ce qui concerne les localisations médiastinales ; notre pourcentage est bien plus élevé que celui de VIETA et CRAVER, par exemple :

pour 74 % de manifestations intra-thoraciques, ces auteurs notent 47 % d'atteinte médiastinale ; PEIRCE et JACOX 38 % seulement.

— *Les manifestations fonctionnelles* sont très diverses et souvent très discrètes. Le malade se plaint de toux sèche, quinteuse, persistante, de dyspnée d'effort plus ou moins importante ou permanente, rarement de dysphagie. Cependant, nous avons observé d'autres symptômes plus rares : 3 fois des douleurs thoraciques, 6 fois des *hémoptysies*, correspondant le plus souvent à des lésions bronchiques (tuméfactions endobronchiques, dilatation, sténose), 2 fois une toux coqueluchoïde, 2 fois de la dysphonie, 7 fois un œdème du cou ou de la face. Enfin, dans 2 cas, un syndrome typique de *compression de la veine cave supérieure* est apparue au cours de l'évolution.

— a) LES ADÉNOPATHIES MÉDIASTINALES :

α) CES ADÉNOPATHIES pourraient être considérées comme faisant partie des signes cardinaux de la maladie, mais elles ne présentent aucun caractère pathognomonique. L'atteinte des ganglions endothoraciques est de fréquence variable suivant la période évolutive. Les statistiques, faites sur des *contrôles nécropsiques*, les trouvent envahis dans 75 à 100 % des cas. Par le seul *examen radiologique* pratiqué au cours de l'évolution, JACKSON et PARKER notent 52 % d'atteinte médiastinale, KIRKLIN et HEFKE 62,5 % (70 % dans notre statistique). A l'opposé, la localisation *initiale* de la maladie peut être médiastinale dans 6,7 % des cas pour SLAUGHTER et CRAVER (5,9 % dans notre statistique). Ces formes à début endothoracique se complètent plus ou moins rapidement par l'apparition d'adénopathies périphériques. On connaît aussi, surtout depuis le développement de la chirurgie thoracique, des formes de granulomatose maligne se présentant pendant longtemps comme une *tumeur isolée du médiastin* ou comme une adénopathie hilare mono-symptomatique ; nous en reparlerons plus loin.

Mais il est aussi intéressant de noter le pourcentage d'atteinte médiastinale lors du premier examen. Nous avons ainsi étudié avec MM. CROIZAT, PAPILLON et GOYON, chez 96 malades porteurs de maladie de Hodgkin confirmée, les *manifestations médiastinales précoces*, non accompagnées d'atteinte pulmonaire ou pleurale. Lors du premier examen, et avant tout traitement, nous avons observé 50 % environ d'adénopathies médiastino-hilaires.

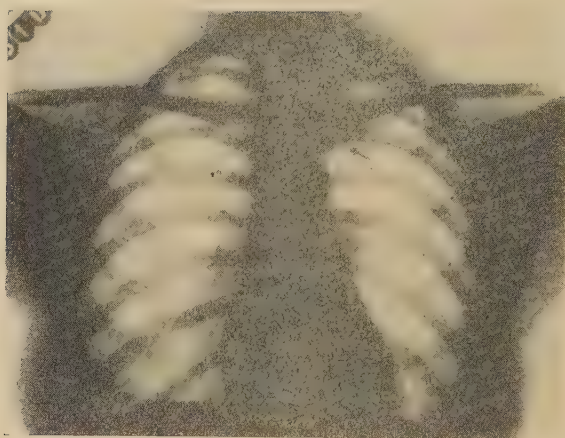


Fig. 1. — Type I : Adénopathie médiastinale supérieure gauche très haut située.

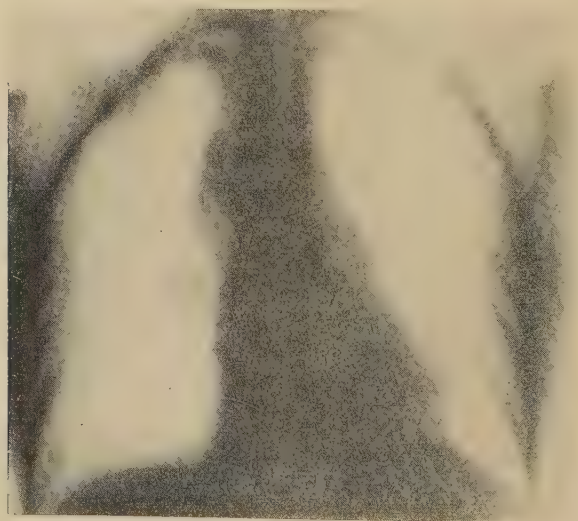


Fig. 2. — Type I : Adénopathie latéro-trachéale droite; sans atteinte des carrefours hilaires.
A noter le prolongement vers le cou de l'image ganglionnaire.



Fig. 3. — Type II : Opacité en cheminée bilatérale descendant jusqu'au hile, sans adénopathie interbronchique.



Fig. 4. — Type II : Enorme adénopathie du médiastin antéro-supérieur gauche, avec paralysie phrénique gauche. Intégrité des hiles. Sujet guéri depuis 15 ans. (Malade irradié par le Prof. Ponthus.)

β) LES SIGNES CLINIQUES ont déjà été décrits à propos des manifestations endothoraciques en général. Insistons encore sur la *latence* des symptômes. Bien souvent, rien n'attire l'attention sur le médiastin et c'est l'examen radiologique qui révélera l'atteinte médiastinale qu'aucun symptôme n'aurait fait soupçonner. Nous verrons, d'autre part, qu'il y a souvent *discordance* entre l'importance des modifications bronchiques à la tomographie et la pauvreté de la scène clinique ; le retentissement œsophagien des adénopathies médiastinales est rare et le plus souvent tardif. Les signes de compression nerveuse sont exceptionnelles (une paralysie récurrentielle gauche a ouvert la scène dans un cas et nous avons observé une éventration diaphragmatique d'importance progressive dans un autre cas). *La compression de la veine cave supérieure au début de la maladie de Hodgkin est très rare.* WEISS, de Strasbourg, en a présenté deux observations : l'angiocardiographie objectivait, dans les deux cas, une sténose partielle localisée au segment inférieur du vaisseau. Notre Maître M. PAPILLON a d'ailleurs récemment observé 2 cas semblables, mais ils ne font pas partie de ce travail (fig. 8). Il est probable que l'étude angiocardiographique entreprise plus souvent permettrait de découvrir des déformations ou des compressions de la veine cave au début.

γ) L'ASPECT RADIOLOGIQUE du médiastin hodgkinien est très variable suivant le nombre et le siège des groupes ganglionnaires envahis.

— On note cependant une nette prédilection pour l'*étage supérieur*. La chaîne paratrachéale est très souvent envahie (WILLIAMS : 80 %) et son atteinte serait pour certains un signe de présomption de granulomatose maligne (DESAIVE), tout au moins chez l'adulte. On peut observer une atteinte élective du ganglion de la crosse de l'azygos à droite et des ganglions mammaires internes ; mais, le plus souvent, toute la *chaîne paratrachéale* est atteinte et la masse ganglionnaire paraît se confondre à la partie supérieure avec les ganglions sus-claviculaires dont elle n'est que le prolongement endothoracique (fig. 1 et 2). On observe alors une image massive « en médaillon » relativement symétrique à contours polycycliques ou une opacité à contours rectilignes dites « en cheminée » par refoulement de la veine cave supérieure. Parfois, un des ganglions peut avoir un volume important et se traduire par une ombre « unicyclique » empiétant sur le parenchyme de la région sous-claviculaire ;

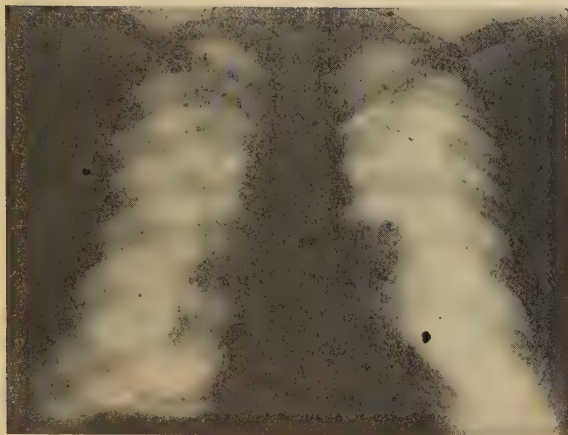


Fig. 5. — Type III : Localisation élective aux deux hiles sans ganglion visible dans les régions para-trachéales.

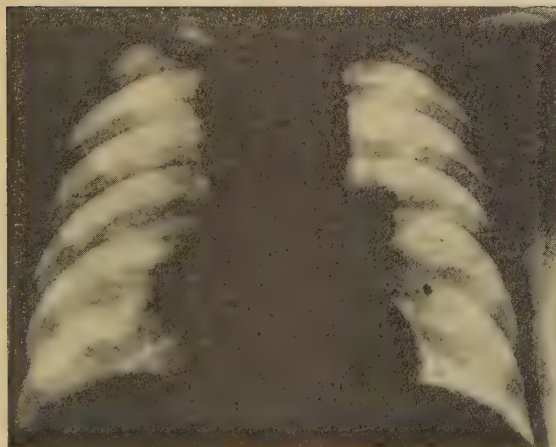


Fig. 6. — Type IV : Association d'une masse du médiastin antérieur et de gros ganglions hilaires réalisant la forme totale.

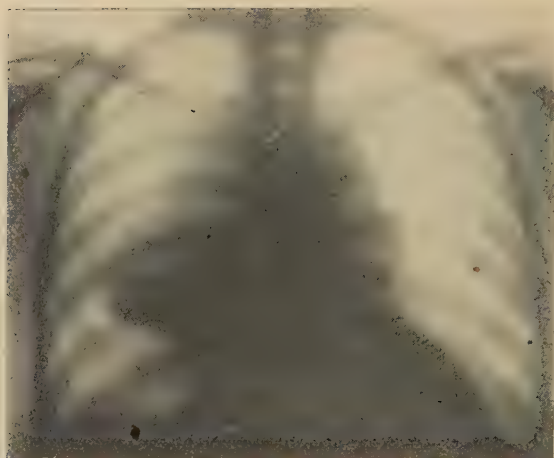


Fig. 7. — Type IV : Enormes adénopathies médiastinales supérieures et hilaires droites, découvertes chez une femme accusant depuis deux ans de la toux. Résultat actuel de sept ans par de multiples traitements associés radiothérapiques et chimiques.



Fig. 8. — Maladie de Hodgkin à forme sus-claviculaire droite et médiastinale supérieure droite avec syndrome de la V.C.S. et circulation collatérale thoraco-abdominale.

ainsi se trouve réalisée l'image d'une véritable tumeur du médiastin supérieur (*fig. 4*). Bien souvent tout se passe comme si les adénopathies ne dépassaient pas le plan de la trachée en arrière des bronches lobaires supérieures vers le bas.

— Au niveau du *médiastin moyen*, les carrefours situés à la hauteur des hiles pulmonaires sont envahis moins souvent. On peut distinguer nettement à ce niveau des localisations *antérieures* ou *rétro-sternales* et d'autres *hilaires*. Les premières représentent le pôle inférieur d'une masse intéressant le médiastin supérieur ; les coupes tomographiques situent le ganglion très en avant, près des espaces intercostaux, et confirment l'intégrité des hiles proprement dits (*fig. 3*). L'hypertrophie des ganglions des pédicules pulmonaires accompagnent presque toujours les localisations parenchymateuses, mais peuvent se présenter isolément (PONTIUS et ROZIER). Sur le cliché thoracique, on peut observer des aspects divers : tantôt opacités arrondies à contours bien individualisés, soulignées par la clarté des bronches (*fig. 7*), tantôt aspect de hiles touffus, épais, denses, où les ganglions n'apparaissent que sur les tomographies, sous la forme de nodules de taille moyenne hérissés de petits prolongements, dont la localisation par rapport à l'arbre bronchique permet d'affirmer l'origine lymphatique (*fig. 5*). Parfois, les différents territoires inter-bronchiques sont atteints. Plus rarement, l'adénomégalie se localise à l'un d'entre eux, tel le pédicule du lobe moyen, où elle apparaît sous la forme d'une opacité accrochée à la partie basse du hile droit.

— Au niveau du *médiastin inférieur*, il est plus rare de mettre en évidence des ganglions juxta-diaphragmatiques le plus souvent associés à des localisations supérieures ou moyennes. Les adénopathies apparaissent comme « collées » contre le bord cardiaque à droite, ou se superposent à l'ombre du cœur à gauche, pouvant même simuler une saillie de l'arc moyen et passer inaperçues.

Ainsi dans certains cas, avant d'affirmer l'intégrité du médiastin, il faudra recourir à des *techniques radiologiques* plus spécialisées comme la radiographie de profil ou les tomographies sagittales qui permettent d'explorer l'espace rétro-sternal et l'espace rétro-cardiaque ; on pourra aussi avoir à pratiquer : une imprégnation barytée de l'œsophage, un pneumomédiastin, une angiopneumographie. On pourra mettre en évidence les adénopathies prétrachéales cachées par le manubrium. Elles sont parfois visibles sur les clichés de profil ou même pal-

pables lorsqu'elles émergent au-dessus de la fourchette sternale. Les ganglions inter-trachéobronchiques échappent le plus souvent à l'investigation radiologique, car ils n'ont aucun retentissement bronchique visible. Cependant, nous avons pu mettre en évidence une telle adénomégalie dans un cas par une coupe tomographique passant exactement par la bifurcation trachéale. Enfin, certaines adénopathies péri-œsophagiennes ne sont pas visibles.

Toutes les localisations médiastinales, à part ces derniers cas, correspondent à une image radiologique, et le groupement régional des ganglions hodgkiniens permet de classer les différents aspects en *quatre types principaux*, les deux premiers appartenant au *médiastin antérieur* :

— *Type I* : de localisation supéro-antérieure, est constitué par des ganglions groupés autour de la trachée, débordant l'image du manubrium sternal d'un ou des deux côtés et surtout ne descendant pas au-dessous de la concavité des bronches lobaires supérieures. Nous en avons rencontrés dans 18 % des cas (*fig. 1 et 2*).

— *Type II* : les ganglions demeurent dans la partie antérieure du thorax, mais leur pôle inférieur descend au-dessous de la bifurcation trachéale. L'opacité homogène synétrique et plus ou moins polycyclique masque les contours cardio-aortiques et les hiles situés plus en arrière ; les tomographies la situent sur les plans 11 à 15 ; mais les coupes passant par la bifurcation révèlent l'intégrité des carrefours interbronchiques. On rencontre ce type dans 30 % des cas (*fig. 3 et 4*).

— *Le type III* ou forme hilaire (20 %) est dû à l'atteinte des ganglions inter-bronchiques, alors que ceux du médiastin antéro-postérieur sont indemnes. On peut distinguer, par la tomographie, les aspects massifs et tumoraux, ou de dimension moyenne et de faible densité (*fig. 5*).

— *Le type IV* ou forme totale (30 %) est réalisé par l'hypertrophie des ganglions des types I, II, III. On observe alors une déformation profonde de la silhouette médiastinale (*fig. 6 et 7*).

Enfin, signalons que certaines localisations n'entrent pas dans le cadre forcément restreint de cette classification, mais ne représentent qu'un faible pourcentage.

TABLEAU III

Schémas des différents types radiologiques



Schéma 1. — Type I : Adénopathie médiastinale supérieure droite, à topographie latéro-trachéale, ne dépassant pas le relai azygos (18 %).



Schéma 2. — Type II : Adénopathies à contours polycycliques, à topographie antérieure, descendant assez bas, mais respectant les hiles qui sont indemnes.



Schéma 3. — Type II : Adénopathie unique, gigantesque, à contour unicyclique du médiastin antérieur gauche. Intégrité des hiles.



Schéma 4. — Type II : Adénopathies symétriques du médiastin antérieur donnant une image double en cheminée. Le Type II représente 30 %.



Schéma 5. — Type III : Atteinte élective des hiles par des ganglions à topographie inter-bronchique. Le médiastin supérieur est libre (20 %).

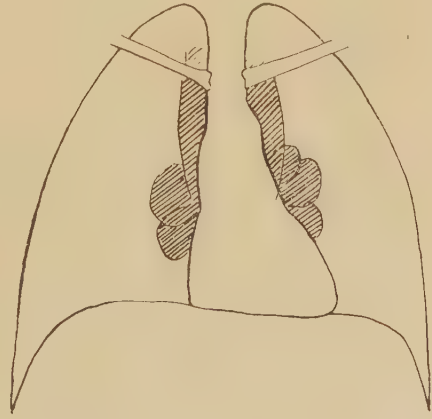


Schéma 6. — Type IV : Forme totale, intéressant aussi bien le médiastin antérieur que les relais hilaires (30 %).

Nous présentons, sous forme de schémas, l'aspect radiologique moyen des 4 grands types en indiquant leur fréquence respective (*tableau III*).

δ) En dehors des adénopathies, MARCHAL et DUHAMEL signalent des formes avec *médiastinite lympho-granulomateuse*. L'infiltration des organes du médiastin, par le tissu de granulation, entraîne des signes de compression précoce et les radiographies montrent un empâtement diffus du médiastin d'interprétation topographique plus difficile que les ombres ganglionnaires franches.

En terminant, nous insisterons sur la difficulté d'affirmer, dans certains cas, la participation médiastinale au cours d'une granulomato-
se histologiquement prouvée. Malgré une technique rigoureuse, avec des clichés de face et de profil, certaines *images vasculaires* peuvent prêter à discussion : notamment, la crosse de l'artère pulmonaire à gauche et celle de l'azygos à droite. De plus, certains ganglions (prétrachéaux, inter-trachéo-œsophagiens et de la bifurcation trachéale) sont inexplorables. La radiographie thoracique montre donc *moins d'adénopathies qu'il peut en exister* et laisse planer une *incertitude sur l'intégrité médiastinale*.

— b) LES MANIFESTATIONS PULMONAIRES :

Nous éliminerons les complications pulmonaires survenant au cours de la granulomatose maligne, dues à des phénomènes d'infection banale surajoutée et qui coïncident parfois avec les poussées ganglionnaires.

Étudiée par FAVRE en 1918, la granulomatose pulmonaire a fait depuis l'objet de nombreux travaux, tant en France qu'à l'étranger (citons la thèse toute récente de R. DELARUE). Leur traduction clinique est bien souvent nulle, ce qui implique la nécessité de radiographies thoraciques *répétées* au cours de l'évolution. Si elles sont généralement d'apparition tardive, elles peuvent survenir précocement et même constituer exceptionnellement le premier symptôme de la maladie. Généralement associées à une atteinte médiastinale qu'elles peuvent masquer, elles peuvent être isolées.

— α) *Les formes pulmonaires pures* dont l'existence a été prouvée par les contrôles histologiques d'autopsie (ROUJEAU) sont exceptionnelles (MOOLTEN : 10 % — CRAVER et HERMANN : 5 cas sur 406 — PONTIUS et BOUVIER : 2 cas). Elles posent le problème du chan-

cre d'inoculation respiratoire. D'autre part, réalisant les mêmes aspects radiologiques que nous allons décrire, elles sont de diagnostic difficile, surtout avec la tuberculose (GOIA) et le néoplasme (OLMER) ; HARTFALL proposait le *schéma* suivant : « lorsque la clinique est en faveur de la tuberculose et la radiologie en faveur du cancer, il faut songer à la granulomatose maligne ». Heureusement, ce problème se pose peu, nous n'en avons pas rencontré de cas ; cependant, dans les formes sous-pleurales, la ponction pulmonaire transthoracique pourrait aider au diagnostic.

— β) Le plus souvent, on est en présence de *formes médiastino-pulmonaires* réalisant le type adéno-pulmonaire de FAVRE et COLRAT. L'extension au parenchyme se fait à partir d'un foyer médiastinal pré-existant, parfois inapparent, suivant divers procédés : de proche en proche ou le long des tractus broncho-vasculaires ou par voie hémato-gène. Ceci explique la diversité et la complexité de leur aspect radiologique, à la classification desquels de nombreux auteurs se sont attachés (VERSE, PERRIER, VIETA et CRAVER, SCHEINMEL, LAMARQUE et BÉTOULIÈRES). Leur fréquence est variable, si l'on considère les constatations radiologiques ou nécropsiques. Pour notre part, nous n'avons retenu *que les aspects radiologiques*, n'ayant pu faire de contrôles anatomiques : nous avons 38 cas (22,3 %) de localisations pulmonaires associées à un moment quelconque avec des localisations médiastinales (CRAVER : 34 % — JACKSON et PARKER : 14 % — LAMARQUE : 11 %). Répétons encore que, si l'on peut observer les manifestations fonctionnelles, que nous avons déjà décrites, il faut souligner la *latence* de foyers souvent importants.

Les *différents types radiologiques* peuvent être ainsi classés (nous n'avons retenu que l'aspect prédominant, étant donné que l'on peut rencontrer, chez le même malade au cours de l'évolution, simultanément ou successivement, plusieurs aspects) :

— Aspect d'*infiltration arborescente*, radiée, s'étendant de proche en proche à partir d'un ganglion hilair ou en coulée le long des bronches (panbronchite granulomateuse), mais non limitée à une zone déterminée. L'opacité est d'abord laineuse ; on arrive ensuite au type d'*infiltration pseudo-lobaire* de teinte plus ou moins homogène, qui, souvent, masque l'adénopathie découverte seulement par la tomographie. Mais il n'y a pas de parallélisme entre la

tendance infiltrative et le volume du ganglion hilair initial. Cette éventualité est la plus fréquente (18 cas). Dans 2 de ces cas, une telle infiltration localisée à la partie supérieure du champ pulmonaire droit, évoquait la possibilité d'une atélectasie, ce qui a été infirmé par une radiographie de profil. Cet aspect ne se retrouvait que sur le plan 13, sur les tomographies de face, donc très antérieur ; nous n'avons pu en donner une interprétation exacte.

— *Aspect nodulaire* (6 cas) : il correspondrait à des infiltrations lobulaires et, dans certains cas pour STUHL (Thèse de BAVAY), à des *ganglions intraparenchymateux*. On note un ou plusieurs macro-nodules, arrondis, bien limités, plus ou moins denses, parfois irréguliers, le plus souvent au niveau d'une ou des deux bases, et parfois reliés au ganglion hilair par des tractus plus sombres. Parfois, ces nodules ne sont découverts qu'à la tomographie.

— *Aspect réticulo-nodulaire* : très rare (2 cas), en maille de filet, dans les deux champs pulmonaires.

— *Aspect de miliaire à gros grains* : le plus souvent, rencontré à la période terminale (1 cas).

— *Aspect pseudo-tumoral* : on peut observer une image de *kyste plein* (unique ou multiple), pouvant atteindre le volume d'une mandarine, siégeant le plus souvent au niveau des bases (5 cas) ou à des images en *lâcher de ballons* (2 cas) formées d'éléments plus ou moins volumineux, mais qui sont moins réguliers et moins homogènes que ceux du néoplasme secondaire ; ils sont, d'autre part, centrés le plus souvent le long des travées broncho-vasculaires.

— D'autres *aspects non spécifiques* peuvent être rencontrés couramment :

Condensation plus ou moins rétractile ou atélectasique très rare (4 cas) à différencier des infiltrations pseudo-lobaires par les clichés de profil (première observation rapportée par PAVIOT, LEVRAT, JARRICOT) et due le plus souvent à des phénomènes bronchiques intramuraux. En effet, tous les auteurs s'accordent pour souligner le peu de retentissement bronchique d'adénopathies hodgkiniennes souvent volumineuses. Il existe une discordance entre la rareté des syndromes radio-cliniques d'obstruction et la fréquence des modifications bronchiques constatées sur les tomographies ou à la bronchoscopie.

Les cavernes granulomateuses sont très rares (1 cas). DICKER en observe 2 %, VIETA et CRAVER 3 sur 297 cas. Elles siègeraient, pour EFSKIND, plus fréquemment au niveau du segment antérieur du lobe supérieur droit : telle est la localisation de notre observation (sous traitement radiothérapique, deux masses du lobe supérieur droit se sont excavées). Elles peuvent être dues à la coexistence d'une tuberculose toujours possible ou à des phénomènes de surinfection, de nécrose au sein des masses granulomateuses, phénomènes favorisés par la radiothérapie. Cependant, cette dernière, dans le cas de MARCHAL et DUHAMEL, a eu un effet salutaire. Ces cavernes posent toujours un problème diagnostique avec la tuberculose. Rappelons l'observation de caverne granulomato-tuberculeuse de JACOB.

Des images bulleuses (2 cas) peuvent aussi se voir par obstruction bronchiolaire, comme FREOUR l'a récemment signalé. Dans un cas, nous avons vu s'associer des images macro-nodulaires et une bulle sous-pleurale et, dans l'autre cas, deux bulles du lobe moyen droit se sont rompues dans la plèvre, ont créé un *pneumothorax* suffocant ayant nécessité la mise en place d'un trocart de Cardis. La pleurésie purulente ainsi que la fistule pleurale consécutives ont finalement disparu.

Un syndrome de Pancoast clinique et radiologique, avec atteinte osseuse, a même été signalé comme premier symptôme de maladie de Hodgkin (MARQUÈS - BELLION - WELLENS et JANSEN).

Enfin, il faut signaler l'association toujours possible de la *tuberculose* : l'aspect radiologique n'a rien de particulier en dehors des cavernes.

Les formes pulmonaires de la granulomatose maligne présentent des caractères généraux qui permettent de les individualiser et d'essayer d'en faire le diagnostic. C'est l'*association en principe constante* avec des adénopathies médiastinales, qui précèdent toujours le phénomène pulmonaire, dont la topographie est volontiers para-hilaire. Le test radiothérapique permettrait pour certains de les différencier d'avec la tuberculose, mais il faut savoir que, si les formes infiltrantes sont beaucoup moins accessibles au traitement radiothérapique, les formes nodulaires sont radio-sensibles. On assiste alors à la disparition de l'aspect nuageux périlésionnel, et au nettoyage centripète des nodules. Cependant cette localisation de la granulomatose maligne

serait rarement grave par elle-même : le pronostic dépend surtout des phénomènes de compression et de l'allure évolutive de la maladie.

— γ) Mais encore faut-il connaître les *lésions post-radiothérapiques* (LEHMANN et CHALLE). Elles se manifestent au troisième ou quatrième mois suivant le début du traitement ; elles prédominent dans la région juxta-hilaire et se traduisent par une densification de la trame, par des opacités en nappe mal limitées ou par des aspects pommelés en flocons de neige. Ces images ne s'aggravent que si le traitement radiothérapique est poursuivi ; elles s'accompagnent de pachypleurite et de condensations segmentaires localisées au champ d'irradiation. Nous n'en avons pas observé.

Pour LEHMANN, la succession de 3 symptômes dans le temps est caractéristique : infiltration sous-claviculaire, puis rétraction pulmonaire, enfin ascension de la coupole diaphragmatique avec déformation angulaire.

— c) LES MANIFESTATIONS BRONCHIQUES :

Elles semblent plus fréquentes chez la femme.

— Le plus souvent, les *sténoses* (4,1 %) sont dues à une compression extrinsèque par les adénopathies médiastinales ou les masses pulmonaires. Ces modifications du calibre bronchique apparaissent à un stade peu avancé de la maladie, souvent bilatérales (BEN ROMDANE). Elles siègent surtout au niveau de la lobaire supérieure droite et de la bronche souche gauche, mais elles ne se traduisent pas forcément par un syndrome radiologique d'atélectasie (4 cas seulement) dont l'étendue ne présente pas de parallélisme avec le calibre de l'obstruction bronchique. Elles peuvent aussi donner des images d'emphysème obstructif. De toutes les tumeurs médiastinales, la granulomatose maligne donne le plus de compression bronchique (PAPILLON). Du fait de la latence des troubles bronchiques, il serait d'un intérêt particulier de pratiquer des bronchoscopies systématiques qui permettraient de découvrir des compressions bronchiques insoupçonnées. Nous avons retenu *divers aspects bronchoscopiques* : œdème de la bronche (1 fois), voussure de la paroi (1 fois), 4 fois une infiltration pariétale étendue (dont 3 correspondaient à un syndrome atélectasique). Mais la sténose peut être aussi due au développement d'une *masse endobronchique* (SOULAS - BARIÉTY - DE-

LORD). Une de nos femmes a présenté à plusieurs reprises des hémoptysies dont l'origine a été découverte à la bronchoscopie ; elle montrait une végétation de la bronche souche droite ; mais cette obstruction n'a jamais eu de traduction radiologique.

— Quant aux *dilatations des bronches*, étudiées par ROUBIER, elles sont extériorisées par le lipiodol. Elles peuvent survenir soit dans un bloc d'atélectasie (1 cas), soit sous sténose (1 cas).

— On a signalé de rares cas de *prolifération endo-trachéale* (HAGER-LEJARD).

— d) LES MANIFESTATIONS PLEURALES :

Elles sont observées assez fréquemment (JACKSON et PARKER : 35 % ; 27 cas, soit 15,8 % dans notre statistique).

— L'épanchement peut être cliniquement *primitif* et poser des diagnostics très difficiles, surtout avec la bacillose. Cet épanchement n'est pas forcément associé à des adénopathies médiastines et il peut être dû à l'envahissement granulomateux de la plèvre. Dans 4 cas, les clichés n'ont montré qu'un épanchement, mais deux étaient associés à une ascite, un autre cas d'épanchement était survenu après un pneumothorax post-opératoire. Dans un seul cas, l'épanchement était isolé (d'ailleurs l'évolution a été très rapidement fâcheuse).

— La plupart du temps, la pleurésie est *secondaire* à une atteinte médiastinale ou pulmonaire et survient tardivement. Dans nos 23 cas, l'épanchement a été très torpide au début et a toujours été unilatéral, siégeant 2 fois au niveau de la grande scissure droite. Le liquide de ponction est en général *séro-fibrineux*, rarement *hémorragique*. La formule est à prédominance *lymphocytaire* (95 %), mais on peut trouver des cellules endothéliales vacuolaires à plusieurs noyaux (CAUSSADE et SURMONT) ou de nombreux éosinophiles (CLÉMENT et CAYLA) ; exceptionnellement, on a signalé la présence de cellules de Sternberg dans le liquide (MARCHAL et DUHAMEL), ce qui se voit surtout dans les envahissements pleuraux (visibles à la pleuroscopie). En outre, nous avons un cas d'épanchement *chyli-forme* récidivant et qui n'était pas associé, comme dans l'observation de LINKE et STELZEL, à une ascite chyleuse. Rappelons encore le cas de pleurésie purulente consécutive à la rupture d'une bulle d'emphysème. Enfin, nous avons observé un cas de *pachypleurite* hodgkinienne, révélée par les tomographies, au cours d'un syndrome

amyloïde terminal. Ces épanchements se reproduisent très rapidement et constituent un écran gênant pour la radiothérapie ; de ce fait, ils sont de mauvais pronostic.

— e) LES MANIFESTATIONS CARDIAQUES :

Elles sont exceptionnelles (2 % pour JACKSON et PARKER).

— Si nous n'avons pas rencontré d'atteinte *myocardique* (CHEVALIER et J. BERNARD, NABARRO), c'est parce qu'elles n'ont pas de traduction clinique et sont des découvertes d'autopsie.

— Par contre, la *péricardite hodgkinienne* est plus fréquente. Nous en avons observé 3 cas, soit 1,7 %, dont 2 étaient associés à des atteintes médiastino-pleurales importantes. Cet épanchement péricardique peut entraîner des crises de tachycardie paroxystique ; mais la péricardite réagit mieux au traitement que la pleurésie.

2) LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES :

Depuis la première observation de SCHLAGENHAUFER, elles ont fait l'objet de nombreuses publications. Les différents étages du tractus digestif peuvent participer au processus granulomateux de manière plus ou moins directe. Nous éliminons les manifestations digestives secondaires au traitement et celles qui sont dues aux symptômes généraux de la maladie (anorexie, vomissements, nausées).

On observe rarement des lésions *primitives* du tractus digestif (JACKSON et PARKER : 5 %), mais, le plus souvent, il s'agit de troubles de *compression* par un gros foie, une grosse rate, des adénopathies profondes (pouvant d'ailleurs secondairement envahir la muqueuse). Ainsi, la participation secondaire du tractus digestif se voit dans 30 % pour ZIEGLER, dans 29,5 % des cas dans notre statistique.

Les troubles digestifs surviennent le plus souvent tardivement, ils peuvent aussi ouvrir la scène clinique ou prédominer lors d'une poussée évolutive.

— a) *Les signes cliniques* sont banaux la plupart du temps et non caractéristiques ; cependant, nous avons retenu : deux fois une dysphagie totale et subite (symptôme rare malgré de volumineux ganglions médiastinaux), 2 fois une hématomérose (on peut voir aussi des mélènas), 12 fois de la diarrhée ou de la constipation en dehors

de douleurs épigastriques ou à type colique ; rappelons que trois hommes ont présenté un tableau abdominal aigu nécessitant l'intervention d'urgence qui montra l'existence d'adénopathies profondes granulomateuses. On a aussi observé des syndromes perforatifs.

Signalons encore la fréquence de l'ictère (13 cas, dont 9 chez l'homme). Son apparition pose des problèmes diagnostiques difficiles ; il faut éliminer la possibilité d'une lithiase vésiculaire latente, d'un ictère hémolytique, toxique ou à virus (3 cas) ou d'une amylose ; l'ictère peut être dû à une obstruction des voies biliaires extra-hépatiques par des ganglions portes ou du hile hépatique, par une infiltration péricholédocienne au niveau de l'ampoule de Vater, mais aussi par une infiltration granulomateuse hépatique à forme nodulaire ou diffuse des espaces portes. Cette dernière serait plus souvent en cause pour ABBATUCCI et BEATY.

L'examen pourra montrer l'hypertrophie hépato-splénique ou des masses abdominales.

Chez un Hodgkinien connu, ces symptômes sont facilement rattachés à leur origine, mais il n'en est pas de même dans les formes primitives simulant un ulcère ou un cancer ; elles peuvent se traduire aussi par un tableau de sténose ou d'occlusion. Nous n'en avons pas rencontrées, peut-être en serait-il autrement si des nécropsies avaient pu être faites en plus grand nombre.

— b) *Les aspects radiologiques* sont variables, selon qu'il s'agit d'une localisation secondaire ou d'une localisation primitive (dans ce dernier cas, les images n'ont rien de caractéristique). On peut observer des lésions multiples chez le même malade.

— a) *Lésions de l'œsophage* (LEROUX - ROBERT, ENNUYER, Thèse de POINTET).

— La compression *extrinsèque* se traduit par des images d'empreinte, de refoulement ou parfois, comme dans 2 de nos cas, par une sténose spasmodique avec dilatation sus-stricturale importante.

— Les lésions *intrinsèques* exceptionnelles se traduisent par un simple enraidissement ou par une sténose serrée avec parfois dilatation sus-stricturale, défilé central dans les lésions infiltrantes, excentrique dans les lésions exophytiques simulant en tout point le néoplasme, aspect que l'on retrouve à l'œsophagoscopie. La coexis-

tence de volumineuses adénopathies cervicales (dans les atteintes des deux tiers supérieurs), d'adénopathies médiastinales ou d'une importante infiltration péri-œsophagienne serait en faveur de la lésion granulomateuse avant d'en avoir la preuve histologique.

— Les lésions *intrinsèques* et *extrinsèques* peuvent s'associer chez le même malade, comme le Professeur SANTY vient récemment de l'observer. Il a eu l'extrême obligeance de bien vouloir nous communiquer son observation :

Il s'agit d'une maladie de Hodgkin à forme ganglionnaire périphérique et médiastinale suivie depuis 9 ans et traitée avec succès par plusieurs séries de radiothérapie. Depuis 4 ans, la scène clinique se résume en une histoire de syndrome œsophagien intermittent, puis d'aggravation progressive, caractérisée avant tout par une dysphagie douloureuse. Les radiographies montrent une sténose de caractère néoplasique bien délimitée cependant, siégeant au tiers inférieur de l'œsophage, très serrée, avec un défilé tortueux et une dilatation sus-jacente. À l'œsophagoscopie, la sténose est franchissable, la muqueuse est grise, présentant de multiples ulcérations d'œsophagite, sans caractère néoplasique.

La thoracotomie révèle, outre l'existence de ganglions médiastinaux, une rigidité étendue de l'œsophage. La biopsie d'un ganglion péri-œsophagien confirme l'impression clinique d'une nouvelle localisation hodgkinienne.

Les localisations œsophagiennes régressent bien sous l'effet du traitement radiothérapique ; elles peuvent d'ailleurs coexister avec des lésions gastriques.

— β) *Au niveau de l'estomac*, les troubles de *compression* sont plus fréquents avec des images de refoulement portant sur la petite courbure ou la grosse tubérosité (2 cas). Quant aux lésions *primitives*, dont l'étude a été faite par Mme CARRAYON et par LEVRAT et RICHARD, elles se traduisent par des images lacunaires plus ou moins importantes pouvant siéger sur la grande courbure, par exemple (2 cas, sur les 3 de JACKSON et PARKER). Ou bien, on est en présence d'une niche de type bénin ou malin (rigide ou à fond plat), ou encore d'une image de sténose pylorique. L'antré peut présenter une déformation permanente avec aspect allongé, effilé en pain de sucre. Très rarement, on peut avoir un aspect polypoïde ; un de nos malades, au cours de la deuxième année d'évolution, présentait une niche angulaire un peu plate, et un aspect polypoïde du bulbe duodénal. Malheureusement, nous n'avons pas pu vérifier s'il s'agissait de lésions granulomateuses.

De toute façon, ces images ne permettent pas de préjuger de leur nature. Cependant, le contraste entre l'extension des lésions, leur souplesse relative, la conservation du péristaltisme, la tendance à produire des rétrécissements réguliers, la lenteur d'évolution, le bon état général doivent faire penser à la maladie de Hodgkin. Le pronostic en est fâcheux si ces lésions sont ignorées du fait de la perforation toujours possible, même dans le pancréas (Obs. de REBOUL et collaborateurs). Nous verrons plus loin que le traitement chirurgical précoce peut donner des résultats satisfaisants.

— γ) *Au niveau du grêle*, le rétentissement *secondaire* de la maladie de Hodgkin, comme nous l'avons déjà dit, a été étudié par MM. CROIZAT et PINET. *Le transit* peut montrer des signes peu caractéristiques : hypertonie avec hypertransit, hypersegmentation, dispersion de la baryte, déformation des plis qui sont épaissis ou flous, lésions diffuses ou bien localisées. L'image la plus caractéristique consiste dans un refoulement des anses avec formation d'un « vide » plus ou moins étendu, trouant la mosaïque des anses grêles qui n'ont plus leur aspect régulier habituel. En dehors des 6 cas pathologiques observés par PINET et qui font partie de notre matériel d'étude, nous avons observé un aspect très particulier de « Tabès méraïca » par blocage lymphatique ou nerveux à la racine du mésentère. Mais toutes ces images radiologiques ne présentent pas de correspondance avec le syndrome clinique.

Les lésions *primitives* du grêle sont rares et sont surtout de type infiltrant ; nous n'en avons pas observées. Elles représenteraient, pour DROPE et HEIDEN, plus de la moitié des cas des localisations digestives. Elles peuvent siéger au niveau du cadre duodénal, réalisant le tableau d'une sténose haute avec image en 3 de chiffre inversé ou de rétrécissement. Mais, le plus souvent, elles sont très étendues, *multiples*, étagées, surtout dans la partie supérieure du grêle, pouvant se perforer ou s'invaginer, s'accompagnant presque toujours d'adénopathies mésentériques. Dans l'observation de DELANNOY et VERHAEGE, l'intervention révéla l'existence de nombreux ganglions mésentériques, d'une tumeur importante, siégeant à 50 cm de l'angle duodénal-jéjunal et précédée de 5 ou 6 *rétrécissements étagés*.

— δ) *Quant aux lésions coliques* toujours primitives, elles sont *très rares* ; on en a signalé au niveau du rectum, du sigmoïde, de la région iléo-cœcale, ou même du transverse (BUFFARD). Les cons-

tations radiologiques sont pauvres : contours coliques irréguliers, virole ou bien cupule d'invagination, signe de Stierlin, lacune cœcale. DEVOIS et DECKER rapportent 3 cas de *syndrome appendiculaire*, dont 2 furent le début apparent de la maladie. Dans ces 3 cas, la biopsie révéla la nature histologique de cette pseudo-appendicite.

En somme, si les troubles de compression sont fréquents, il faut encore insister sur la rareté des formes digestives primitives dont le diagnostic n'est possible que par l'histologie ; RICHARD, dans sa thèse sur les localisations gastro-duodénales, en fait la critique. La réalité des formes digestives pures pose cependant le problème du chancre d'inoculation digestif.

3) LES MANIFESTATIONS OSSEUSES :

Elles sont très polymorphes. Depuis ZIEGLER, ASKANASY, BÉLOT dans la thèse de KIMPEL, elles ont fait l'objet de publications récentes (FALCONER et LÉONARD, CARBONCINI et DECAROLIS, MARCHAL et MALLET, LÉGER et collaborateurs).

— Leur fréquence est variable suivant les statistiques. En effet, certains parlent de lésions découvertes à l'autopsie (SHINZ : 50 %) ; nous ne parlerons que des lésions *décelées par l'examen radiologique* : 26 cas, soit 15 % de nos observations, ce qui correspond à la majorité des statistiques récentes (LAMARQUE : 10 %, VIETA et CRAVER : 14,8 % ; WELLENS et JANSEN : 16 % ; JACKSON et PARKER : 23 % des granulomes). Elles se verraient plus fréquemment chez la femme et entre 30 et 40 ans.

Survenant le plus souvent tardivement au cours d'une granulomatoase confirmée, elles font leur preuve par les compressions nerveuses qu'elles engendrent, plus rarement, par l'anémie secondaire, à des lésions de sclérose étendue de la moelle ; exceptionnellement, elles peuvent être *le premier symptôme* (GIRAUD et LACORRE, LAFARGUE) et, tout particulièrement, les localisations sternales (observation de FROMENT, VACHON, ROMAGNY) : nous en avons observé 3 cas. Elles sont *latentes* et n'ont pas toujours de traduction radiologique. C'est ainsi que 35 de nos malades ont présenté des douleurs localisées à la colonne dorsale ou lombaire, mais des clichés répétés, même avec tomographies, n'ont rien pu déceler d'anormal.

— Le tissu granulomateux atteint surtout le tissu spongieux et on ne trouve jamais de localisation au niveau de la diaphyse des os

longs. Il peut s'agir d'une *érosion* osseuse de proche en proche par une adénopathie profonde médiastinale ou abdominale que l'on pourra rechercher par pneumostratigraphies abdominales, ou d'une atteinte *centrale* par développement de tissu granulomateux avec possibilité de localisations multiples, plus souvent successives que simultanées.

— Les localisations les plus fréquentes sont *vertébrales* et *sternales*. Nos 26 cas, dont 9 ont présenté des atteintes multiples, se répartissent ainsi : 20 fois au niveau du rachis (cervical, dorsal ou lombaire, atteignant parfois des segments vertébraux différents ou plusieurs vertèbres d'un même segment), 10 fois au niveau du sternum, 7 fois au niveau des côtes, 3 fois au niveau du bassin, 1 fois au niveau de l'humérus, de l'omoplate, du quatrième métatarsien : soit, au total, 43 foyers osseux. Nous n'avons pas trouvé de localisations craniennes qui sont le plus souvent des découvertes d'examen systématique.

— *Les manifestations cliniques* précèdent pendant de longs mois la découverte radiologique, malgré de nombreux examens répétés ; dans 13 % des cas de JACKSON et PARKER, la douleur était présente entre 2 à 12 mois avant les signes radiologiques. Dans un de nos cas, on n'a pu trouver l'origine de lombalgies que 4 ans après leur apparition. Le malade se plaint le plus souvent de douleurs progressives, insidieuses, localisées au niveau du sternum ou de la colonne, parfois en ceinture ; de troubles de la marche, de gêne fonctionnelle des membres inférieurs, d'algies diverses. L'examen pourra montrer l'existence d'une voussure sternale douloureuse, irrégulière, plus ou moins molle, susceptible de s'ulcérer (1 cas), d'une tuméfaction des premiers espaces intercostaux (signant peut-être l'atteinte des ganglions de la chaîne mammaire interne, érodant le sternum), ou d'une tuméfaction costale. On devra s'attacher à la recherche des signes neurologiques locaux et régionaux ou à celle d'une adénopathie profonde. Ce peut être aussi une découverte d'examen radiologique systématique.

— *L'aspect radiologique* est très variable. L'examen nécessite des clichés de face, de profil et des tomographies ; ils révéleront des images très variables pouvant tout simuler. On peut décrire trois grands types, surtout *au niveau de la colonne* :

— 1) *Ostéolytique* le plus fréquent. L'érosion de dehors en dedans réalise un grignotage du bord antérieur de la vertèbre rendant invisibles les travées osseuses (2 cas) ; les apophyses articulaires ou les transverses peuvent être érodées ; les lésions s'étendent de façon symétrique. Mais, le plus souvent, il s'agit d'une lésion centro-osseuse, réalisant des aspects soufflés, pommelés, pseudo-kystiques, géodiques (3 cas) ou des tassements vertébraux à des degrés divers (9 cas), localisés à un angle vertébral, à la partie antérieure du corps ; ou encore aplatissement complet en galette ou en coin. Cet *effondrement vertébral* se voit fréquemment et même précocement ; il peut s'associer parfois à une paraplégie. Mais il faut souligner l'*aspect normal des disques* sus et sous-jacents, ce qui permet le diagnostic avec le mal de Pott.

— 2) *Ostéoplastique*, par ostéite condensante réalisant l'aspect plus rare de *vertèbre d'ivoire* : nous en avons cependant 4 cas, dont un au niveau de la colonne cervicale. Citons les observations de GUNSETT, LASSERRE, ZARA et le travail de DE SÈZE et collaborateurs. D'après ces derniers auteurs, l'aspect réalisé est celui de toute vertèbre d'ivoire : condensation homogène, intégrité de la forme ; cependant, l'érosion du bord antérieur du corps serait un signe précieux en faveur de la maladie de Hodgkin.

— 3) *Mixte* : il serait fréquent pour HOSTER et DRATMAN ; WELLENS l'a observé dans 10,5 % des cas. L'association des plages de raréfaction à contours irréguliers, à des zones de condensation plus ou moins étendues peut réaliser des aspects *pseudo-pagétoïdes* ou simuler une ostéite, si le processus siège au niveau d'une articulation costo-vertébrale. Des aspects lytiques et plastiques peuvent se succéder aux différents étages d'un même segment vertébral : c'est ce que nous avons observé dans 2 cas. On peut aussi rencontrer des *ponts ostéophytiques*, même avant tout traitement.

— En dehors de la colonne vertébrale, on peut retrouver ces mêmes aspects. Le cliché de profil du *sternum* pourra montrer des condensations avec élargissement irrégulier des deux tables osseuses, ou bien des zones aréolaires de destruction que les tomographies situeront près de la table interne qui reste intacte. En même temps, on pourra constater l'existence d'adénopathies médiastinales ou de la chaîne mammaire interne. FALCONNER et LÉONARD ont cherché à montrer que, dans les localisations sternales, le médullogramme au-

rait un intérêt, l'atteinte osseuse étant pratiquement synonyme d'atteinte médullaire.

— Au niveau des *côtes* comme au niveau de l'omoplate, du pubis, ou des apophyses transverses, on pourra constater l'existence de soufflures de l'os. Mais le plus souvent il s'agit de raréfaction en plage à contours plus irréguliers, comme au niveau de la voûte du *crâne* posant le diagnostic d'une lacune crânienne; l'orbite ou la base du crâne peuvent être aussi atteints; ces lésions sont responsables des paralysies des nerfs crâniens.

— On a signalé encore d'autres images très *atypiques*, mais exceptionnelles : fractures spontanées, épaississement d'un os long avec *réaction périostée* en pelure d'oignon rendant le diagnostic difficile, périostose péri-diaphysaire pouvant réaliser le type de l'ostéo-arthropathie, surtout dans les cas de localisation pulmonaire (observations de LEGRAND, WAREMBOURG et Collaborateurs, de WELLENS et JANSEN), ou encore aspect myélomateux. Rappelons aussi l'érosion osseuse au cours des *syndromes de Pancoast* par lésions apicales. Enfin, des images d'ostéoporose diffuse surviennent à la phase terminale, mais elles sont plus à rapporter à l'état de cachexie du malade.

Ces différents types montrent la complexité du diagnostic, surtout lorsqu'il s'agit de localisations d'apparence primitive, d'ailleurs exceptionnelles.

— Certains, comme VOGT, ont voulu attribuer une *valeur pronostique* aux différents types; l'aspect lytique serait l'indice d'un processus nettement évolutif, alors que l'aspect condensant se verrait dans les formes à marche lente. A l'opposé, pour HANOUNE, l'aspect ostéoplastique indiquerait une évolution fatale à brève échéance. LAMARQUE et BETOULIÈRES concluent qu'on ne peut attribuer au processus de condensation ni une valeur histologique, ni une valeur pronostique. L'existence de plusieurs foyers disséminés est plus à considérer.

— Le traitement radiothérapique qui doit toujours être fait, amène la plupart du temps la disparition des douleurs. Quant aux lésions radiologiques, elles sont plus ou moins radiosensibles : dans les formes ostéolytiques, on assistera, sur les clichés successifs, à une *reconstruction osseuse* avec normalisation des contours, disparition des érosions, apparition de coulées ostéophytiques consolidant les tassements vertébraux (aspect parfois définitif). Par contre, les plages

de condensation perdent un peu de leur opacité, mais ne disparaissent jamais.

On voit donc la diversité des lésions osseuses et l'importance des localisations vertébrales qui peuvent être à l'origine de troubles neurologiques .

4) LES MANIFESTATIONS NERVEUSES :

La maladie de Paltauf-Sternberg peut entraîner, surtout du fait de compression, des symptômes neurologiques ; on sait en effet avec quelle réserve on doit admettre les localisations primitives au système nerveux.

— a) L'atteinte des *nerfs périphériques* est en général due à une compression ganglionnaire ou à une atteinte osseuse qu'il faudra savoir rechercher. Il n'est pas rare de voir les malades se plaindre, au cours de l'évolution, de douleurs cervicales ou cervico-brachiales. Il peut aussi s'agir de sciatalgie ou de sciatique vraie. C'est ainsi que 27 de nos malades ont présenté des névralgies diverses : 8 fois seulement un foyer osseux a pu être décelé par la radiographie.

Nous avons en outre rencontré une *paralysie récurrentielle* gauche qui attira l'attention sur une atteinte médiastinale primitive ; 2 fois une *paralysie faciale* (l'une était associée à une paralysie du *plexus brachial* gauche par compression ganglionnaire). Nous rappellerons l'importante éventration diaphragmatique gauche constatée chez un malade porteur, plusieurs années auparavant, d'une volumineuse adénopathie médiastinale gauche. Signalons enfin, les *troubles physiopathiques* du membre supérieur gauche présentés par une malade en rémission depuis 9 ans, troubles dont l'origine est difficile à préciser. Certains ont même relevé des cas d'exophtalmie, de syndrome de Claude Bernard-Horner, de crises de tachyarythmie paroxystique.

— b) Quant au *zona*, il a été signalé depuis longtemps. On connaît la possibilité de sa coexistence au cours des états lymphoïdes (CORNIL, PAILLAS, CHEVALLIER, RENDU dans sa thèse sur la lymphose). Au cours de la maladie de Hodgkin, il a été étudié par CHAMPENOIS (5 cas) et EUGENIS (2 cas) dans leur thèse, par WEISSMANN-NETTER et FOURESTIER, PIERI et récemment par PUIG (4 cas sur 60). Mais les statistiques étrangères récentes en font peu

de cas. Nous le trouvons signalé dans 9 observations (5,3 %) revêtant une topographie variable intercostale surtout, mais aussi lombaire et crurale. Il est généralement d'apparition tardive, mais il présente des *caractères atypiques* dans les aspects de son éruption : souvent hémorragique, il est parfois bilatéral ; il ne laisse que peu de séquelles douloureuses.

Plusieurs *conceptions pathogéniques* s'affrontent : ce peut être l'envahissement du ganglion spinal correspondant, du cordon postérieur ou des rameaux sympathiques, ou la simple irritation du ganglion postérieur par une adénopathie de voisinage (par exemple, médiastinale : 3 cas) ou par une lésion osseuse (2 cas). On a discuté le facteur infectieux. Il semble qu'il faille retenir le rôle du virus : en effet, nous avons 2 cas où l'éruption zostérienne, apparue au début de la maladie, était associée à une varicelle. Enfin certains, comme DUBOIS-FERRIÈRE, NETTER et FOURESTIER, veulent faire jouer un rôle favorisant à la radiothérapie qui agirait en sensibilisant racines et nerfs. Dans 2 cas seulement l'éruption a paru être en rapport avec le traitement radiothérapique.

Certains ont voulu attribuer à son apparition une *valeur symptomatique* d'atteinte osseuse latente ; pour d'autres elle précéderait de peu le début d'une compression médullaire, incitant à pratiquer une radiothérapie ainsi préventive. Dans un seul cas, un zona intercostal a devancé d'un mois l'installation d'une paraplégie par tassement de la troisième dorsale. Pour certains, le zona apparaît comme plus fréquent au cours des granulomatoses sans manifestations neurologiques, et on ne saurait donc lui attribuer une valeur diagnostique ou même pronostique : il ne présente jamais de rapport avec l'allure évolutive de la maladie et on peut conclure que « la granulomatose maligne, traitée ou non par radiothérapie, est un terrain où évoluera plus volontiers le virus saprophyte du zona (PUIG) ».

— c) *L'atteinte cérébrale* : FAVRE, DECHAUME et CROIZAT ont montré le rôle de barrière que joue la dure-mère, si bien que les foyers cérébraux sont des exceptions. Mais la pachy-méningite en étui, ou plus rarement nodulaire, peut comprimer les centres nerveux. On peut observer des *crises épileptiformes* (COLRAT, VINDIGNI) comme dans 2 de nos cas à la phase terminale, ou des paralysies des nerfs craniens (VOISIN). Nous avons noté 2 fois une paralysie du moteur oculaire externe droit sans que des examens radiologiques aient pu déceler une atteinte osseuse. Certains enfin ont parlé d'encéphalite granulomateuse.

— d) *Compressions médullaires* : Elles sont beaucoup plus fréquentes et ont été étudiées autrefois par EUGENIS et Mme CACHIN. Nous en avons observé 8 cas (4,7 %) ; ces chiffres correspondent à peu près à ceux de JACKSON et PARKER (9 sur 174 granulomes) et à ceux de SMITH et STENSTROM (11 sur 305 cas). Elles sont d'apparition généralement *tardive*. Cependant dans 1 cas une paraplégie spasmodique représenta le premier symptôme de la maladie. La compression siège au niveau de la région cervicale basse ou dorsale supérieure et moyenne, parfois aussi à différents étages.

— Le plus souvent il s'agit de *paraplégies spasmodiques* d'installation lente ou rapide (parfois même en quelques jours) mais avec des signes dissociés ; les troubles de la sensibilité objective sont souvent discrets et les signes radiculaires s'étendent à plusieurs racines (FROMENT, CROIZAT et MASSONJ. Parfois, devant une localisation primitive, on est amené, comme dans un de nos cas, à discuter une sclérose en plaques ou un syndrome de Brown Séquard. Il peut s'agir aussi de simples troubles parétiques ; on peut encore noter une amyotrophie associée, par compression de la racine antérieure. Les paraplégies *flasques* sont beaucoup plus rares.

— Les compressions relèvent le plus souvent d'une *altération osseuse* (dans 2 cas nous avons observé un tassement en coin de la III^e et de la VII^e dorsale) ; mais il peut s'agir aussi de *lésions granulomateuses de l'espace épidural* : soit diffuses à type de pachyméningite plus ou moins étendue, de coulées provenant d'adénopathies médiastinales, par exemple, gagnant le canal rachidien par les trous de conjugaison ; soit localisées et il s'agit dans ce cas de véritables masses tumorales épidurales : c'est ce que nous avons constaté dans 2 cas. Une fois chez une Hodgkinienne connue présentant une paraplégie flasco-spasmodique d'apparition très rapide, le lipiodol a montré l'existence d'une compression et l'intervention a permis l'ablation d'une masse épidurale de 6 cm. de long dont l'histologie était typiquement hodgkinienne ; une autre fois un malade, ne présentant aucun autre symptôme que sa paraplégie, fut opéré avec le diagnostic de tumeur extra-médullaire avec arrêt net au lipiodol : la biopsie de la masse tumorale se révéla aussi très typique. Les foyers intra-médullaires sont très discutés et cependant ils sont probables, comme en témoignent les observations de BOUDAIN, CASTAIGNE et LEMÉNAGER, KISSEL, ARNOULD et HARTEMANN. On a décrit aussi des lésions à

type de dégénérescence cordonale survenant à la période terminale de la maladie, de nature difficile à préciser.

— Quoiqu'il en soit, le pronostic est aggravé par l'apparition des paraplégies, du fait des complications de décubitus ; cependant on peut observer de *longues survies* après ablation d'une tumeur épидurale ou après traitement radiothérapique comme dans l'observation de FROMENT et CROIZAT (3 ans) ou celle de JACKSON et PARKER (4 ans). En effet les lésions sont assez radiosensibles et on observe une régression plus rapide des troubles de la sensibilité, les trouble moteurs étant souvent peu modifiés.

5) LES MANIFESTATIONS CUTANÉES.

— a) *Le prurit*. Il représente un des signes cardinaux de la maladie. Pour FAVRE et CROIZAT il s'observe dans 70 % des cas, dans 85 % pour HOSTER et DRATMANN, dans 1/3 des cas pour MARCHAL et DUHAMEL. Il est signalé dans 94 de nos cas, soit 65 %. Rappelons qu'il a été 9 fois le premier symptôme ; il peut apparaître à un moment quelconque de l'évolution précédant parfois une nouvelle poussée ; il suit souvent le rythme de la courbe thermique. Localisé, par exemple, au niveau des ganglions, intermittent et capricieux, il faut savoir le rechercher par un *interrogatoire minutieux* ; il est en effet un élément diagnostique important et tout particulièrement dans les cas de tumeur médiastinale primitive. Il peut être aussi généralisé (10 cas) mais bien supporté, ou bien être le principal souci du malade (« prurigo ferox »). La pathogénie du prurit est discutée : imprégnation toxique du sympathique, anaphylaxie. BOUDAIN, d'après une observation curieuse, a essayé d'étudier les voies sensitives qu'emprunterait le prurit.

— b) *Les manifestations cutanées* proprement dites sont très polymorphes. Il faut distinguer avec ARNDT, les éruptions spécifiques et les non spécifiques. Elles représentent 11,8 % dans notre statistique (20 cas), 15 % dans celle de NICE et STENSTROM, 30 % des cas de sarcomes hodgkiniens pour JACKSON et PARKER. Parfois elles peuvent être le premier symptôme (3 cas) ou être au premier plan de la scène clinique.

— Les manifestations *non spécifiques* sont souvent la conséquence d'un prurit important. On observe alors des lésions de prurigo ou de lichenification. Mais nous avons surtout rencontré des aspects très divers : réactions eczématiformes, psoriasiformes ou scarlatini-formes, des érythèmes avec papules, une érythrodermie, des infiltrations cutanées à type de « peau d'oie plumée ». Un malade s'est présenté au début avec un tableau de maladie de Pick Herxheimer ; un autre présentant des réactions cutanées à type de lupus érythémateux a fait d'ailleurs l'objet d'une publication de PELLERAT et THIVOLLET. *La mélanodermie*, diffuse ou régionale, peut se voir surtout dans les formes abdominales par atteinte solaire. Elle ne correspond pas forcément à une atteinte des surrénales; RIMBAUD, CAZAL et, IZARN en ont publié récemment un cas.

— Les manifestations *spécifiques* étudiées par GROSZ, HOFFMANN et CHATELLIER sont rares et difficiles à distinguer des précédentes. Elles affectent le type de *nodules*. Le plus souvent rosés ou violacés, ils sont fermes et siègent sur le dos, la face antérieure du thorax. Dans 7 cas nous avons noté de tels nodules, mais des biopsies n'ayant pu être faites ou ayant été négatives, rien ne nous a permis d'affirmer leur nature granulomateuse. Ces nodules peuvent *s'ulcérer* profondément ; l'ulcération est à bords épais et à fond sanieux. C'est ainsi qu'une femme a présenté au niveau du sein gauche de tels nodules ulcérés. Certaines variétés de lésions cutanées ont pu être enlevées chirurgicalement, mais sans empêcher la récurrence (NANTA) sauf dans le cas de NICOLAS, FAVRE et CROIZAT qui peut cependant prêter à discussion avec un chancre de la maladie des griffes de chat.

6) DIVERSES LOCALISATIONS PLUS RARES.

Tous les organes, *sauf les séreuses articulaires*, peuvent être envahis par le tissu granulomateux.

— a) *Lésions mammaires* : elles sont assez rares ; HOSTER et DRATMANN en ont relevé 11 cas ; dans 14 cas (8 %) de notre statistique (5 fois chez l'homme), nous avons observé des modifications mammaires. Elles ont fait l'étude d'une mise au point par BERTRAND et LATAIX. Avec GUICHARD, il faut distinguer 2 formes

anatomo-cliniques différentes. La première, la plus fréquente, survenant au cours d'un Hodgkin généralisé, correspond à des lésions de *mammite* par blocage lymphatique (8 fois l'hypertrophie mammaire localisée ou généralisée se trouvait à gauche) ou par œdème aigu du sein favorisé par la compression des ganglions ou des filets sympathiques de la région latéro-vertébrale ou de la région axillaire ; tel était le cas de l'observation de RAVALT, GUINET et GARDE. La deuxième est caractérisée par la présence de *nodules* granulomateux intra-mammaires simulant à s'y méprendre le néoplasme, surtout lorsqu'il s'agit de la première localisation ; le diagnostic est fait, dans ces cas-là, par l'histologie. Nous avons un cas un peu analogue ; il s'agissait d'une femme présentant depuis quelques mois un gros ganglion axillaire gauche, associé à une infiltration du sein gauche. Une biopsie ganglionnaire orienta le diagnostic vers un épithélioma anaplasique du sein. Revue seulement un mois après, elle présentait au niveau du sein des nodules plus ou moins ulcérées évoquant une poussée de perméation. L'intervention révéla l'existence d'une masse intra-mammaire et de volumineux ganglions pré-thoraciques dont la biopsie répondit granulomateuse maligne, diagnostic qui fut confirmé plus tard par deux autres examens portant sur des adénopathies péri-phériques.

— *b) Amygdale et naso-pharynx* : ces localisations sont exceptionnelles : 2 % des granulomes de JACKSON et PARKER. Nous en avons observé 4 cas, soit 2,3 %. Il s'agit parfois de manifestation première, soulevant le problème de la porte d'entrée pharyngée de la maladie de Hodgkin. Dans une de nos observations, après amygdaléctomie, la biopsie était typiquement granulomateuse ; 7 mois après apparaissait un ganglion cervical. Chez une femme, présentant une adénopathie cervicale depuis 3 mois et venant consulter pour de la dyspnée laryngée accompagnée de dysphonie et de dysphagie, l'examen laryngologique montra l'atteinte de tout l'anneau de Waldeyer ; une masse comblant le sillon glosso-épiglottique était même visible sur la radiographie de profil du larynx. La biopsie révélait la nature granulomateuse de cette hypertrophie amygdalienne ; ce cas a d'ailleurs fait l'objet d'une publication de GIGNOUX et MEREAUD. Dans le 3^e cas, il s'agissait d'une hypertrophie de l'amygdale et de la base de la langue ; dans le dernier, d'une ulcération nécrotique de l'amygdale ; dans ces 2 derniers cas, il n'a malheureusement pas été pratiqué de biopsie. Citons encore les observations de LEROUX-ROBERT et

ROBERT de PIQUET et TUPIN. Ces localisations amygdaliennes seraient d'un *mauvais pronostic* : 5 des cas de JACKSON et PARKER sont décédés moins de 2 ans après la découverte de cette localisation.

— c) *Corps thyroïde*. NICE et STENSTROM en signalent 3 cas. Pour notre part, dans 10 observations (5,8 %) nous avons trouvé des modifications thyroïdiennes, sans cependant être assuré de leur nature granulomateuse par un examen histologique. Si l'on peut discuter le cas d'un homme présentant un goître peu de temps avant le début de la maladie, et celui d'une femme, chez laquelle au cours d'une thyroïdectomie on découvrit un ganglion granulomateux de voisinage, nous avons constaté chez 8 femmes, au cours de l'évolution, une augmentation notable du volume du corps thyroïde, notamment deux syndromes basedowiens, dont l'un a été traité par l'Iode 131. On sait en outre que le métabolisme de base se trouve augmenté au cours de la maladie.

— d) D'autres atteintes glandulaires peuvent se voir. SYMMERS signale 8 cas d'atteinte thymique, ROSSI et CAVALCABO, un cas. Nous avons déjà insisté sur la difficulté diagnostique, devant une ombre médiastinale antérieure, entre une adénopathie et une hypertrophie thymique.

— L'atteinte pancréatique est une découverte d'autopsie. Rappelons le cas, de FAVRE, CROIZAT et GUICHARD simulant un cancer douloureux et anictérique du pancréas. ROTTINO et CROWN, sur 44 cas de Hodgkin non sélectionnés, trouvent, à l'autopsie, 10 cas de lésions inflammatoires ou de fibrose pancréatique et 5 cas de lésions typiquement granulomateuses.

— On peut voir aussi des atteintes surrénaliennes (11 % à l'autopsie pour JACKSON et PARKER) ; des atteintes parotidiennes (un cas).

— MAI et Mme LOGEAS ont signalé un cas de galactorrhée avec aménorrhée précoce et infantilisme régressif : la radiothérapie a d'ailleurs tout fait disparaître.

— e) Quant aux manifestations urinaires : il peut s'agir d'infiltrations rénales de proche en proche, ou de foyers nodulaires ; mais elles peuvent être aussi la conséquence de compression par adénopathies profondes (hydronéphrose, pyélonéphrite) : chez un enfant présentant des signes urinaires, l'urographie révéla un refoulement uré-

téral en avant et en dehors par compression ganglionnaire.

— f) Nous avons noté encore deux cas de *nodules musculaires* au niveau de la région tibiale et fessière. D'autre part, dans un cas récent qui ne fait pas partie de notre statistique, nous avons observé une lésion cutané-musculaire du mollet.

— g) Quant aux lésions du *globe oculaire*, elles sont très discutables et n'ont jamais été rencontrées par BONNET. Il semble plutôt s'agir de coïncidence ; SEDAN signale une iridocyclite, BELZ un glaucome bilatéral, BIGA une kératite.

— h) On a aussi observé exceptionnellement des lésions laryngées, génitales, etc.

CHAPITRE IV

ETUDE HEMATOLOGIQUE ET EXAMENS DE LABORATOIRE

I. L'HEMOGRAMME.

Il n'y a pas d'hémogramme caractéristique de la maladie de Paltauf-Sternberg ; les modifications sont très variables d'un cas à l'autre et chez le même malade au cours de l'évolution, ce qui explique les divergences des auteurs sur la formule. Si l'importance de ces modifications ne présente pas de parallélisme avec l'extension ganglionnaire, la formule prend cependant un type spécial qui oriente le diagnostic.

Nous avons basé notre étude sur 67 *examens*, pratiqués au Laboratoire du Professeur CROIZAT par la même personne, chez des malades qui n'avaient subi encore *aucun traitement* et qui étaient donc assez près du début de leur maladie. Une bonne partie de ces hémogrammes a déjà été étudiée par Mme TRÉVOUX dans sa thèse. Par contre, nous n'avons pu étudier l'hémogramme des malades en période de rémission, la plupart n'ayant été revus que lors d'une poussée.

LES GLOBULES ROUGES.

Dans les formes habituelles et au début de la maladie, on observe peu de modifications, si ce n'est une *anémie légère* et hypochrome qui, généralement, n'augmente pas au cours de la maladie. Lors des poussées évolutives, peut survenir une anémie modérée ; la chute des globules rouges sera plus importante dans les formes splénomégaliques et surtout dans les formes aiguës.

Nous avons ainsi sur 67 examens :

- 35 cas (52,3 %) au-dessus de 4 millions,
- 29 cas (42,2 %) entre 3 et 4 millions,
- 3 cas (4,5 %) au-dessous de 3 millions.

Ces 3 derniers cas concernent des malades dont l'anémie n'a été que passagère ; les *formes anémiques d'emblée* paraissent donc *rare*s. La valeur globulaire oscille autour de la normale et le pourcentage de l'hémoglobine est en rapport avec le nombre des globules rouges.

LES GLOBULES BLANCS.

1) LEUR NOMBRE est le plus souvent augmenté et une *hyperleucocytose modérée* se rencontre dans 55 % des cas pour ENNUYER, 89 % pour AUBERTIN ; elle oscille entre 10 à 20.000 éléments, elle augmente lors des poussées et évolue parallèlement à elle. En ne considérant que le chiffre initial nous trouvons :

- 59 cas compris entre 5.000 et 20.000 globules blancs 88 %
- 6 cas dépassant 20.000 globules blancs 9 %
- 2 cas moins de 5.000 globules blancs 3 %

Le minimum était à 4.600 (homme) et le maximum à 30.000. Si nous faisons la moyenne générale nous obtenons comme chiffre moyen 10.570 éléments (11.000 pour Mme TRÉVOUX). Parfois on peut observer de véritables états leucémiques (183.000 dans le cas de GLANZMANN) pouvant prendre le type myéloïde ou lymphoïde (MARCHAL et DUHAMEL). Ces derniers d'ailleurs pensent que « les réactions leucémoïdes paraissent plus vraisemblables que la leucémie stricto sensu » et que « la nature même de la maladie explique le polymorphisme des réactions ». Cependant, on a pu parler d'exceptionnelles associations dont l'aspect serait décapité par l'évolution.

La leucopénie au début est très rare (2 cas). Elle se verrait en particulier dans les formes aiguës et abdominales, allant exceptionnellement jusqu'à l'aleucie hémorragique (CUTIG).

Pour Mme TRÉVOUX, le nombre des globules blancs ne dépend ni de la température, ni du siège, ni de l'extension ganglionnaire, et la leucocytose a tendance à diminuer à partir d'un certain degré d'évolution du moins chez les malades traités.

2) LA FORMULE LEUCOCYTAIRE :

— *La polynucléose neutrophile* est de règle dans les formes classiques. Elle peut manquer au début ou dans les formes rapides.

Dans 83,6 % de nos observations, elle dépassait 65 % atteignant au maximum 93 % ; le chiffre moyen que nous avons obtenu est de 76 %. Elle présente d'importantes variations sous l'effet du traitement. Cependant on peut observer une neutropénie relative et dans 16,4 % des cas nous avons observé un taux inférieur à 65 %, avec un minimum à 50. Une importante neutropénie absolue et relative est de pronostic grave.

— On observe parfois *une myélocytose sanguine*, traduisant la réaction myéloïde des organes hématopoïétiques (0,14 % : moyenne observée par Mme TRÉVOUX). Quand cette myélocytose existe elle peut aller jusqu'à 40 % (CORDIER, BARBIER, CROIZAT, VINCENT) et bien au delà dans les formes leucémiques ou myéloïdes leucémiques (CATSARAS) ou leucosiques aiguës (CHEVALLIER).

— *L'éosinophilie* serait constante au cours de l'évolution pour FAVRE, mais non parallèle à l'éosinophilie tissulaire ; le plus souvent elle est *inconstante* et apparaît par décharges. Dans 44,7 % de nos cas, elle est inférieure à 2 % et 7,6 % *seulement dépassent 5 %*, pour atteindre 18 au maximum. Le chiffre moyen est de 2,4 %. Elle serait plus marquée dans les formes rapides et AUBERTIN rapporte des chiffres très élevés (60 %). Pour Mme TRÉVOUX, elle n'est pas l'apanage des formes prurigineuses et elle ne présente pas de parallélisme avec la gravité de la maladie. Du fait de sa variabilité, on ne peut donc la considérer comme un signe caractéristique.

— *La monocytose* est fréquente (CHEVALLIER et MARCHAL) aux environs de 15 à 20 %. Elle est très capricieuse. « Elle augmente par avalanche jusqu'à 50 % lors de certaines poussées, surtout dans les formes prurigineuses et splénomégaliqes » (MARCHAL). Elle serait aussi plus élevée dans les formes à évolution lente ; de plus il est fréquent de trouver des formes atypiques à noyaux irréguliers, voire même grimaçants. Notre chiffre moyen est de 16,2 %. Nous avons étudié particulièrement les *grands mononucléaires* (nous voulons parler du grand mononucléaire et non du monocyte rencontré dans les hyperplasies réticulaires bénignes), dont le pourcentage présenterait une certaine valeur diagnostique et pronostique ; leur chiffre moyen est de 7,6 %.

— La *lymphopénie* est un corollaire de la polynucléose et de la monocytose. Elle représente l'un des stigmates les plus fidèles et les plus constants (CHESTER et HEMMELER, STRAUBE, GOYA, MARCHAL, J. BERNARD, ENNUYER). L'école lyonnaise s'est attachée la première à son étude avec FAVRE, CROIZAT, GUICHARD, COLRAT, REVOL et MOREL. Elle s'exerce aux dépens du *petit lymphocyte* dont on connaît l'aspect très particulier et qui est à distinguer du grand lymphocyte ou du moyen mononucléaire. Nous avons noté un *taux inférieur à 10 dans 88 % des cas* avec au minimum : absence de lymphocytes. Il n'existe pas de relation avec le prurit ou la température ; mais la lymphopénie augmente progressivement au cours de l'évolution au fur et à mesure des atteintes plurifocales et lors des poussées ; parfois on peut assister à une chute excessivement rapide. On peut la considérer comme le *reflet* de l'envahissement granulomateux plus ou moins généralisé ; elle donne aussi une impression sur l'étendue des lésions et le degré d'évolution. Comme nous le verrons, elle rétrocede sous l'effet de la thérapeutique, signant ainsi son efficacité. Mais la *lymphocytose* est cependant possible, en particulier à la *période de début* (12 % de nos cas, avec un maximum à 20) témoignant de l'homogénéisation ganglionnaire lymphoïde, fréquente à ce stade (REED) où l'aspect histologique est celui d'une hyperplasie lymphoïde. La lymphocytose se rencontre aussi au cours des formes atypiques d'évolution rapide. Le chiffre moyen des lymphocytes est de 5,4 %.

En somme, les chiffres moyens des différents éléments nous donnent la *formule suivante* :

— Polynucléaires neutrophiles	76 %
— Polynucléaires éosinophiles	2,4 %
— Lymphocytes	5,4 %
— Moyens mononucléaires	8,6 %
— Grands mononucléaires	7,6 %

qui est peu différente pour les trois premières catégories de celle trouvée par Mme TRÉVOUX.

LES PLAQUETTES :

Elles sont souvent augmentées (HIRSCHFELD) mais de façon inconstante ; cependant c'est un fait à retenir. Cette augmentation est contemporaine des poussées évolutives et le retour à la normale serait d'un bon pronostic. Par contre une chute se verrait dans les formes anémiques et aiguës. Nous n'avons pu en noter le chiffre car elles n'ont été comptées que dans trop peu de cas.

II. LE MYELOGRAMME.

Son étude apporte peu de renseignements caractéristiques, comme l'ont montré DAMESHEK, REVOL, MARCHAL, J. BERNARD, LIMARZI. Cette absence constante de caractéristique serait d'un précieux secours diagnostique pour COCHART. Dans 53 observations, un ou plusieurs myélogrammes ont été pratiqués, nous n'en exposerons pas le détail ; mais nous avons constaté que les données fournies par un frottis de moëlle osseuse étaient insuffisantes pour affirmer le diagnostic de maladie de Hodgkin.

Le plus souvent on observe une hyperplasie granuleuse, avec *neutrophilie* accentuée ; l'*éosinophilie* parfois importante serait un signe de présomption, mais elle ne peut être mise sur le même plan que l'éosinophilie du sang périphérique (de GRAZIANSKY et PARAF, étudiant les corrélations médullo-sanguines dans les formes cutanées, ont constaté que les pourcentages des lymphocytes et des monocytes ne présentent aucun parallélisme). On peut voir aussi une *érythroblastose* ou une *myélocytose*, traduisant l'hyperplasie réparatrice dans les formes anémiques. Parfois, on peut mettre en évidence des aspects de « cirrhose médullaire avec étouffement de la moëlle par des anneaux de sclérose ainsi qu'une véritable autophagie par pullulation des macrophages (MARCHAL) ». Caractéristique serait aussi une *plasmocytose légère* (2 à 5 %) qui se rencontre plus rarement. Mais parfois la plasmocytose peut atteindre des pourcentages beaucoup plus pathologiques (10 ou 12 %) ; on a l'impression, dans ces cas, d'une irritation para-néoplasique, surtout si la plasmacytose s'accompagne d'éosinophilie du même type que celle rencontrée dans les sarcomes et les épithéliomas. BATTISTONI et PERAZZINI ont de plus insisté sur les

atypies plasmocytaires : présence de formes plurinucléées, véritables nids de plasmocytopoïèse, aspect de la chromatine réticulaire et non « en mottes », montrant l'irritation du système endothélial qui se retrouve fréquemment sous la forme de nombreux noyaux réticulaires dépourvus de protoplasme.

Exceptionnellement, la ponction sternale permet de découvrir des *cellules de Sternberg dans la moëlle*, si le trocart a ponctionné un nodule granulomateux. On sait combien il est difficile de les différencier des mégacaryocytes jeunes (PITTALUGA); cependant, comme BAYRD, PAULSON et HARGRAVES y ont insisté encore récemment en publiant 2 observations, elles en diffèrent par leur large nucléole et leur cytoplasme basophile, contenant des granulations polymorphes. Nous avons ainsi trouvé, dans un cas, des *cellules de Sternberg médullaires*, s'accompagnant d'hyperplasie réticulaire plus ou moins atypique, véritables cellules de pré-Sternberg superposables à celles de l'adénogramme. Mais leur présence est rare comme l'ont bien prouvé de nombreux auteurs (MALLARMÉ, LIMARZI et PAUL).

Ainsi avec P. E. WEIL, on peut dire que la ponction sternale ne fournit pas au diagnostic le même apport que l'adénogramme.

III. LE GANGLION.

A) LA BIOPSIE GANGLIONNAIRE ET L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE.

La biopsie représente évidemment le meilleur moyen de diagnostic, mais nous serons volontairement bref, en ne citant que les principales caractéristiques anatomo-pathologiques qui peuvent entrer en ligne de compte par leur valeur pronostique et évolutive. Les coupes permettent de mettre en évidence les deux caractères du tissu granulomateux : le polymorphisme et les cellules de Sternberg, et de suivre la constitution du granulome.

— *Au début*, on assiste d'abord à une homogénéisation ganglionnaire, avec infiltration progressive de cellules réticulaires qui se boursouflent, réalisant des cellules de Sternberg en puissance.

— *Le stade suivant* montre l'organisation du *nodule granulomateux*, constitué de petits et de grands lymphocytes, mais surtout de polynucléaires neutrophiles et de cellules éosinophiles. Ces cellules éosinophiles sont polymorphes : tantôt il s'agit de véritables polynu-

cléaires éosinophiles, tantôt de mononucléaires éosinophiles, tantôt enfin de plasmocytes éosinophiles (corps de Russel) caractérisés par le refoulement du noyau à la périphérie. Les plasmocytes existent également dans le tissu granulomateux ; ils sont généralement assez rares, mais peuvent réaliser une forme à plasmocyte. Les mastzellen sont beaucoup plus rares ; cet *aspect bigarré* de la coupe est renforcé par l'hypertrophie réticulaire et surtout par les cellules de Sternberg revêtant des types très variés (mononucléé, pléiocaryocytaire).

— *Le dernier stade* est celui de la *sclérose* ; elle représente en effet un élément capital du tissu hodgkinien, remarquable par son importance et sa précocité. Elle organise plus ou moins les nappes granulomateuses et on voit succéder à l'hypertrophie histiocytaire, une transformation des histiocytes en fibroblastes dont les fibres de réticuline se transforment en collagène puis en placard de néo-sclérose. Tantôt l'infiltration scléreuse est *diffuse*, tantôt elle est *nodulaire*. Les colorations spécifiques de la réticuline permettent de voir les cellules de Sternberg enfermées dans les aréoles de tissu fibreux. En dehors de sa genèse fibroblastique habituelle, elle se dépose sur les formations nécrotiques. Parfois, le bourgonnement réalise une *thrombose* vasculaire (LETULLE, GRAND-CLAUDE, FAVRE et CROIZAT) entraînant une *nécrose* dissolvante plus rarement momifiante de type *fibrinoïde*. L'atteinte vasculaire aide aux hémorragies et aux embolies cellulaires.

L'aspect de chaque ganglion est souvent variable et peut se rattacher à différents types pathologiques. De plus il n'y a pas concordance entre le volume du ganglion et l'âge de la lésion ; de petites adénopathies renferment souvent des formations granulomateuses très évoluées (FAVRE et CROIZAT). D'autre part, on peut voir, au stade précoce, différents aspects d'hyperplasie lymphoïde ou réticulaire, mais souvent, le granulome est déjà de type inflammatoire bariolé (FAVRE et GUICHARD).

Les nombreuses formes pathologiques décrites se basent tantôt sur le *granulome* lui-même où la prépondérance d'un de ces constituants a permis d'individualiser les formes éosinophiliques, plasmocytaires, à polynucléaires présuppuratives, etc., tantôt sur l'importance prise par les cellules de *pré-Sternberg* ou de *Sternberg* ; dans certains cas où de telles cellules dominent au point d'être presque les seules, on a pu parler de formes néoplasiques (FAVRE, CROIZAT, GUICHARD) ou d'*Hodgkin-sarcome* des auteurs anglo-saxons.

A l'opposé, existent des ganglions où dominent les lymphocytes adultes, associés à un granulome typique sans hypertrophie réticulaire et surtout sans cellules de Sternberg : c'est le *paragranulome* de JACKSON et PARKER. En réalité toutes les formes de passage, toutes les combinaisons lésionnelles peuvent être trouvées. JUSTIN-BESANÇON, LAMOTTE-BARILLON et DEBRAY ont pu décrire une forme avec lésions artérielles et scléreuses typiquement hodgkiniennes sans retrouver ni granulome, ni cellules de Sternberg.

Il existe également des formes modifiées par un processus surajouté : amylose, hyalinose, mais surtout tuberculose avec coexistence de lésions granulomateuses et tuberculeuses intriquées ou séparées (2 cas).

B) LA PONCTION GANGLIONNAIRE ET L'EXAMEN CYTOLOGIQUE.

Jusqu'à ces dernières années, le diagnostic était basé uniquement sur l'anatomie-pathologique qui, si elle a l'avantage d'offrir une quasi certitude, nécessite, malgré tout, une petite intervention chirurgicale pouvant être refusée par le malade et demandant en outre une réponse assez tardive : inconvénient surtout notable pour les consultants.

De plus en plus, et en particulier à la suite des travaux de PAVLOVSKY, de P. E. WEILL et de son Ecole, on s'est attaché à trouver dans la cytologie ganglionnaire, des éléments stables pour le diagnostic de cette affection. La ponction ganglionnaire présente l'avantage d'être non douloureuse, bien acceptée par le malade et de donner une *réponse presque immédiate* : de plus son innocuité permet de la pratiquer souvent et de *suivre* ainsi l'action thérapeutique et l'évolutivité des différents territoires ganglionnaires. Mais elle nécessite un cytologiste particulièrement exercé. De plus en plus, la valeur diagnostique, par la seule cytologie ganglionnaire, s'affirme. Pour notre part, nous pouvons exposer les résultats de 54 ponctions. Dans 13 cas, le diagnostic de certitude a été d'emblée acquis par la cytologie, il a été confirmé par l'évolution et on a pu ainsi éviter la biopsie. Dans 9 autres cas, la ponction ganglionnaire a permis de poser le diagnostic, alors que des examens histologiques antérieurs avaient été négatifs. Dans 18 cas, la valeur de la cytologie a été confirmée par les résultats identiques de l'anatomie pathologique ; si bien que dans 40 cas (74.7 %), la ponction ganglionnaire a apporté un *élément important* pour le diagnostic. Par contre, dans

14 cas, la cytologie était douteuse ou insuffisante et la biopsie ganglionnaire seule, a permis de conclure à une maladie de Hodgkin ; si bien que dans 1/4 des cas la ponction ganglionnaire n'a pu apporter le diagnostic.

Quelles peuvent être, en effet, *les causes d'erreur* ?

Elles sont multiples, dues à la fois à la *ponction* elle-même, qui ramène spécialement dans les formes fibreuses un sec ganglionnaire insuffisant, ou dans les formes nécrotiques un liquide pseudo-purulent ininterprétable, et à la *zone ganglionnaire ponctionnée* qui ne présente pas les caractères suffisants pour affirmer le diagnostic. C'est pour cela que l'on préconise actuellement des ponctions pratiquées avec une aiguille fine du type intradermique qui permet des *ponctions multiples* d'un même ganglion et qui a l'avantage de ne pas dilacérer par trop le tissu ganglionnaire, évitant ainsi les risques d'essaimage. Notre statistique s'étageant sur plusieurs années, il est vraisemblable que ces nouvelles techniques doivent affirmer le diagnostic de maladie de Hodgkin dans la plupart des cas, sauf dans les cas au début.

— En effet au *premier stade* de la maladie, la cytologie ganglionnaire est difficile à interpréter. La lame montre avant tout une *hyperplasie* réactionnelle avec prédominance lymphoïde constituée par des petits lymphocytes adultes ; il y a parallèlement augmentation des éléments intermédiaires pro-lymphocytaires à chromatine plus pâle ; de plus, une augmentation des éléments lymphoblastiques vient compléter un tableau d'hyperplasie banale. La tuméfaction des cellules réticulaires est déjà visible (FAVRE et CROIZAT) ; ce sont des cellules de Sternberg en puissance. Le diagnostic ne peut donc se baser que sur l'autre aspect de l'hypertrophie ganglionnaire, celle du système réticulo-endothélial. C'est au niveau des éléments réticulaires, en particulier histioblastiques, que le processus péjoratif peut s'extérioriser. C'est sur le noyau que les phénomènes seront les plus nets.

D'une part, la *chromatine*, tout en gardant l'aspect « en réseau » qu'elle conservera jusqu'à la fin de la maladie, présente un œdème progressif (PITTALUGA), un « soufflage » des mailles chromatinien-nes, qui aboutiront à l'aspect grossier de la vraie cellule de Sternberg. D'autre part, le *nucléole* a tendance à se modifier *quantitativement* par l'augmentation de sa surface et qualitativement par ses modifications tinctoriales, le plus souvent dirigées vers l'hyperbasophilie, qui aboutiront à la teinte bleue-nuit de la cellule monstrueuse (cellule

sternbergoïde ou de pré-Sternberg). Mais bien souvent il ne s'agit que de modifications minimales et qui peuvent également se retrouver dans d'autres affections du système réticulo-endothélial : affections malignes telles que la réticulose histiomonocytaire, affections bénignes telles que la mononucléose infectieuse ou les réticuloses d'inoculation.

— Il faut donc *attendre un stade plus avancé* pour que la cytologie prenne toute sa valeur. C'est là, en effet, que le diagnostic va pouvoir s'étayer à la fois sur un aspect plus malin des éléments réticulaires et sur l'apparition d'un élément nouveau et spécifique : *le granulome*. Celui-ci se présente comme le granulome anatomo-pathologique, c'est-à-dire constitué de polynucléaires neutrophiles presque toujours hypersegmentés, de polynucléaires éosinophiles et à un degré moindre de plasmocytes. A ce stade, le tissu lymphoïde devient pauvre. Il faut noter en particulier la diminution ou même la disparition des éléments jeunes du premier stade. Il est beaucoup plus rare de rencontrer des éosinocytes tissulaires, des plasmocytes à corps de Russel (FAVRE, CROIZAT, GUICHARD).

Par contre, un autre élément de ce tissu granulomateux, plus visible à la cytologie, est la présence parfois abondante d'*éléments macrophagiques* sur lesquels, certains auteurs (ANDRÉ et DREYFUS) étayaient un diagnostic de présomption. Pour notre part, il nous semble difficile d'affirmer une maladie de Hodgkin si on ne trouve pas, en plus de ces éléments bariolés, les éléments de certitude représentés par les *cellules de Sternberg*. Mais c'est un élément de présomption qui doit immédiatement faire demander *une biopsie* : l'*apposition* ganglionnaire pratiquée immédiatement, peut, par contre, mettre en évidence les cellules pathognomoniques qui faisaient défaut à la simple ponction.

En effet, l'apposition nous semble plus valable, comme l'ont préconisé divers auteurs (DUBOIS-FERRIÈRE, PICARD et Coll.) du fait de la richesse cellulaire et de l'*intégrité de structure* des cellules examinées.

De plus, une empreinte bien faite permet une conservation relative des cellules entre elles, donnant à cette méthode une place intermédiaire mais de choix, entre la simple ponction et l'examen anatomo-pathologique. Dans tous les cas, l'apposition montre une *richesse plus grande* en cellules de Sternberg que la ponction ; mais aussi, dans certains cas, le polymorphisme caractéristique du tissu granulomateux est également plus net.

Quoiqu'il en soit, à côté des éléments sternbergoïdes que nous avons décrits tout à l'heure, on doit trouver *tous les intermédiaires* entre les cellules réticulaires à œdème chromatinien et à nucléole pathologique d'un côté et la cellule typique de grande taille, à noyaux souvent contournés, grimaçants, polylobés, quelquefois même pléiocaryocytaires, de l'autre. Pendant cette évolution, le *nucléole* prend de plus en plus le caractère malin : un seul noyau peut en contenir plusieurs de grande taille et leur teinte hyperbasophile tranche d'autant mieux sur la chromatine nucléaire progressivement lâche et soufflée. Le cytoplasme est généralement basophile, souvent mal limité, mais une fixation rapide permet de mettre en évidence des zones acidophiles et de nombreuses inclusions à dominante azurophile signant l'existence d'un chondriome actif. Cependant, même avec ces caractéristiques, l'adénogramme de la maladie de Hodgkin peut prêter à discussion, spécialement dans les cas où les cellules de Sternberg sont particulièrement abondantes, c'est-à-dire réalisant la *forme pseudo-néoplasique ou sarcomateuse* des anatomo-pathologistes. Nous avons signalé tout à l'heure la conservation, jusqu'au bout, de l'évolution de la structure réticulaire de la chromatine. C'est pour cela que l'abondance des cellules de Sternberg, peut simuler un réticulo-sarcome à grandes cellules monstrueuses et à nucléoles hyperbasophiles. Seule, peut-être, l'uniformisation de la lame peut permettre d'affirmer le sarcome, mais il existe des cas, surtout avec la ponction ganglionnaire, où la densité ganglionnaire est à peine supérieure à un adénogramme de Hodgkin et la présence de quelques éosinophiles, voire même de plasmocytes que l'on peut trouver dans certains sarcomes, vient ajouter une difficulté de plus à un diagnostic déjà incertain. Dans ces cas, seule l'*anatomie pathologique* tranchera le différend car elle a l'avantage d'étudier la structure ganglionnaire et, en particulier, l'*intégrité ou non de la capsule*. De plus, elle seule peut rendre compte de la sclérose, de la vascularite, et de la nécrose.

Nous terminons ce chapitre de cytologie ganglionnaire en disant quelques mots des modifications de l'adénogramme *au cours des traitements* radiothérapiques ou antimitotiques. Les ponctions répétées, en effet, mettent en évidence la sensibilité aux agents physico-chimiques de la cellule de Sternberg qui, en quelques jours, peut présenter une vacuolisation cytoplasmique devenant de plus en plus importante et qui aboutira à la *disparition du protoplasme*. Parallèle-

ment, le *noyau* devient de plus en plus pâle, presque transparent, il perd son aspect caractéristique et finira, à son tour, mais plus tardivement, par se lyser. C'est pour cela qu'une forme pseudo-néoplasique est généralement plus sensible à la thérapeutique, sans qu'on puisse en inférer un pronostic plus favorable.

— Signalons enfin, les tentatives de ponction des *adénopathies trachéo-bronchiques isolées* : GRUNZE propose la voie transthoracique sous contrôle radioscopique. BROUHET et Coll., après repérage tomographique soigneux, pratiquent leur prélèvement au niveau des éperons bronchiques et sous contrôle bronchoscopique.

IV. LE SPLENOGRAMME.

Il est rarement pratiqué, car d'un intérêt diagnostique secondaire dans la plupart des cas. Cependant, il peut prendre un intérêt considérable dans les *formes splénomégaliqes* où les territoires ganglionnaires superficiels sont peu atteints et n'éveillent pas le diagnostic, ou dans les cas plus rares lorsque la biopsie ne confirme pas au début l'impression clinique. Dans tous les cas le splénoGramme semble moins caractéristique que l'adénogramme, car le polymorphisme cellulaire peut se voir beaucoup plus fréquemment dans la rate que dans les ganglions, sans signer une granulomatosé. Mais si la ponction splénique est pratiquée en plein tissu hodgkinien, elle révélera, comme l'adénogramme, en plus du polymorphisme, la présence d'hypertrophie réticulaire et de cellules de Sternberg. Dans un de nos cas, rappelons-le, c'est elle qui permet le diagnostic de la maladie.

V. LES REACTIONS TUBERCULINIQUES.

Dans la majorité des cas, même lorsqu'il existe des lésions tuberculeuses associées, on observe des *réactions négatives*. Cette discordance est d'un grand intérêt diagnostique, lorsqu'on a la notion d'une cuti-réaction antérieurement positive. Ce symptôme doit cependant toujours être confronté avec les données cliniques. Mais on observe des réactions variables ; on peut voir la cuti *se positiver* transitoirement en période de rémission ou après traitement. Sur 29 observations, dans lesquelles nous avons pu retrouver noté le caractère des réactions, nous avons 21 cas où elles ont été négatives, 8 cas positives. Nous devons insister cependant sur la valeur diagnostique et pronostique de la cuti-réaction.

VI. LA VITESSE DE SEDIMENTATION.

Nous ne pouvons malheureusement pas faire état de nos observations, cet examen n'ayant pas été pratiqué systématiquement aux différentes périodes de la maladie. Nous exposerons les conclusions de l'important travail de LEVEDAN portant sur 150 cas de maladie de Paltauf-Sternberg. Dans les formes apyrétiques, avec une atteinte ganglionnaire très restreinte, on ne peut en tirer un élément diagnostique ; mais la sédimentation globulaire se fait de manière très accélérée dans les formes à évolution rapide. Elle est accélérée aussi dans les formes chroniques lors des poussées ganglionnaires s'accompagnant d'hyperthermie alors que l'accélération reste modérée si la poussée n'est pas fébrile. Lors des rémissions spontanées ou consécutives au traitement, on observe un retour à la normale. Par contre, la reprise de l'évolution « semble se marquer, avant tout autre symptôme, par une accélération de la vitesse de sédimentation » permettant ainsi l'identification clinique précoce de la récurrence. L'étude de la sédimentation globulaire peut donc servir de test susceptible de guider la thérapeutique. Sans lui donner une valeur diagnostique, elle a une *valeur pronostique indéniable*.

VII. D'AUTRES RECHERCHES BIOLOGIQUES ont été faites, mais elles ont peu d'intérêt pratique. Parmi celles-ci, signalons la possibilité de réaction de Bordet-Wassermann positive, les réactions de déviation du complément, le test de GORDON, l'étude du métabolisme du phosphore minéral. Nous parlerons plus longuement de l'étude électrophorétique du sérum.

VIII. L'ELECTROPHORESE.

L'équilibre sérine-globuline, au cours de la granulomatose, a fait l'objet de nombreuses études, surtout depuis quelque temps, du fait des progrès des méthodes de laboratoire. On n'observe cependant pas de tracé particulier, mais celui-ci présente des perturbations qui ne semblent pas en rapport avec des modifications au niveau des ganglions. Elles consistent en une *augmentation générale des globulines*

(DALLA VOLTA et PATRIZI) au cours des poussées, augmentation portant sur les portions α et γ . Pour STARCICH, l'hyperglobulinémie serait parallèle au stade histologique : au début, correspondant à l'intense prolifération cellulaire, on aurait une augmentation des γ globulines, alors que l'augmentation porterait sur la portion α au stade terminal. Pour ROTTINO, l'augmentation de la portion α serait le fait des formes graves et rapidement évolutives, celle des γ se verrait dans les formes réagissant bien au traitement, avis que partage BENHAMOU. Sous l'effet du traitement, la courbe, en général, se normalise.

Chez 27 de nos malades, CREYSEL et CHARVILLAT** ont pratiqué à plusieurs reprises des courbes électrophorétiques ; nous avons ainsi pu étudier ces courbes chez des malades en pleine *poussée évolutive* (24 cas) et en *rémission* (12 cas). Nous n'avons considéré que les portions α_1 , α_2 et γ . Avant de donner les chiffres que nous avons obtenus, nous tenons à exposer les valeurs normales de la courbe trouvées avec l'appareil de laboratoire utilisé : on a ainsi : albumine : 61 ± 3 , α_1 : 5 ± 2 , α_2 : $7,5 \pm 2$, β : $12,5 \pm 2$, γ : 14 ± 2 . Les différentes valeurs moyennes calculées au cours de l'évolution sont résumées dans le tableau suivant (IV) :

TABLEAU IV

Données de l'électrophorèse dans la granulomatose

	Normale	Rémission (12 cas)	Poussée (24 cas)
α_1	5 ± 2	5,6	8,2
α_2	$7,5 \pm 2$	9,5	15,3
γ	14 ± 2	26,9	30,3

Nous arrivons ainsi aux conclusions de FINE et Coll., à savoir, une *augmentation significative des α_2 et des γ* . Ces augmentations, surtout celles des α_2 , sont compensées évidemment par une diminution correspondante de l'albumine, sans valeur significative.

** Ces auteurs poursuivent actuellement une étude approfondie de l'électrophorèse, dans les différentes hémopathies.

— En période de *rémission*, on note déjà une élévation marquée des γ alors que celles des α_2 est encore légère. Le calcul nous a montré que le groupe des valeurs α_2 était homogène et répondait à une répartition gaussienne, ce qui confère une certaine importance à nos chiffres.

— Lors des *poussées* évolutives, on relève encore une augmentation plus importante des α_2 globulines, celle des γ étant à peine plus élevée que lors des rémissions.

En somme, nous insistons donc sur *l'augmentation des α_2 globulines, qui signe la poussée évolutive*. Nous verrons plus loin qu'une élévation trop marquée doit attirer l'attention et doit faire rechercher la possibilité d'une amylose. Ainsi l'étude de la courbe électrophorétique dans la maladie de Hodgkin apporte peu de renseignements diagnostiques ; mais elle aurait une *valeur pronostique* indiscutable, la courbe qui ne se régulariserait pas sous l'effet du traitement, pouvant laisser présager une évolution plus rapide.

CHAPITRE V

EVOLUTION

On sait combien les modalités évolutives de la granulomatose sont multiples et d'aspects très divers. Cependant, mis à part les cas d'évolution suraiguë, le même mode évolutif peut se retrouver : l'aggravation, presque constante, se fait par poussées successives suivies de rémissions, que les diverses thérapeutiques essayent de prolonger.

I. LES POUSSÉES évolutives, d'apparition brutale parfois, se caractérisent par l'augmentation de volume des adénopathies anciennes ou des organes déjà intéressés, en même temps que certains territoires, jusqu'alors indemnes, sont envahis rapidement. En outre, on observe généralement une *poussée thermique* coïncidant avec une polynucléose, mais l'état général peut rester bon. De même, le *prurit* peut présenter une exacerbation ou apparaître pour la première fois ; enfin l'examen peut révéler de nouvelles localisations profondes. Cette poussée pourra présenter des accalmies transitoires, se prolonger des semaines ou céder assez rapidement.

II. LA RÉMISSION, qui lui succédera, traduit l'effet heureux du traitement. Les symptômes cliniques s'atténuent et la formule sanguine se normalise. Les adénomégalias régressent, mais elles tendent à se scléroser, sans disparaître totalement. Parfois la rémission est *complète* et l'on a une fausse impression de guérison ; mais bien souvent elle est *incomplète* et le malade continue à présenter quelques symptômes. Dans certains de ces cas, l'évolution se fait *d'un seul tenant* sans rémission vraie. La durée de ces rémissions, qui peut aller de quelques semaines à quelques années, représente comme nous le verrons un facteur pronostique

important, surtout si l'on considère la durée de la rémission observée après le premier traitement. Dans 72 % de nos cas, la durée de celle-ci est inférieure à un an, mais dans 12 %, elle dépasse 2 ans, pour atteindre plus de 6 ans dans 2,3 %.

III. En dehors de certaines formes très localisées, dont l'évolution semble avoir été stoppée par une radiothérapie intensive ou un curage ganglionnaire radical, dans la plupart des cas, des poussées survenant parfois inopinément, vont se succéder, séparées par des périodes de rémission de plus en plus courtes. Peu à peu, la cachexie nodgkinienne va s'installer, et on arrive à la *période terminale*, caractérisée par une température plus ou moins élevée, accompagnant une asthénie et un amaigrissement considérable auxquels s'ajoutent un certain degré d'anémie. Le décès surviendra ensuite après un court épisode comateux. On aura ainsi vu se succéder les 4 *périodes* distinguées par G. MARCHAL : de localisation initiale à laquelle succède la période de propagation de voisinage, puis ce sera celle de la systématisation suivie de la dissémination hématogène qui précipite l'évolution mortelle.

Mais le cours de la maladie peut être modifié par l'apparition de complications plus ou moins graves ; d'autre part l'évolution peut être plus ou moins rapide.

IV. LES COMPLICATIONS :

— A) Le plus souvent les *manifestations viscérales profondes* donnent, par les compressions qu'elles entraînent un aspect particulier à la maladie :

1) Nous avons vu la fréquence de la *participation médiastinale* au cours de la maladie de Paltauf-Sternberg. Ces manifestations peuvent prendre le pas et dominer la scène clinique. Ainsi nous avons observé, en dehors des 2 syndromes de la veine cave supérieure signalés plus haut, 3 fois un syndrome d'*asphyxie*, ayant rapidement entraîné la mort. Signalons d'autre part, le suicide d'une malade présentant des manifestations médiastinales prédominantes ayant entraîné douleurs et dyspnée intolérables.

2) Des syndromes encéphalitiques préterminaux peuvent aussi s'observer. De même les compressions médullaires, par l'immobilisation qu'elles déterminent, exposent le malade aux complications de décu-bitus.

3) Les localisations abdominales sont responsables, dans un certain nombre de cas, d'*ictère par rétention* ou d'*ascite* plus ou moins abondante, avec œdème des membres inférieurs ; nous en avons observé 6 cas. La ponction en a rarement été faite, mais, en général, le liquide est séro-fibrineux, exceptionnellement chyliforme. Ce syndrome ascitique contraste nettement avec l'aspect rapidement cachectique du malade.

— B) Mais, en dehors des troubles par compression, on peut observer aussi *d'autres complications* :

(1) L'appareil respiratoire est particulièrement exposé aux *infections intercurrentes*, même en dehors de toute localisation pulmonaire hodgkinienne. Des phénomènes infectieux des voies aériennes supérieures précèdent souvent une récurrence. Dans deux cas, une congestion pulmonaire grave a emporté rapidement des malades dont l'état antérieur n'avait rien d'alarmant.

D'autre part, les *hémoptysies* répétées peuvent être graves (on les rencontre d'ailleurs rarement). Dans une forme endobronchique, de tels symptômes ont dominé la scène clinique et une hémoptysie assez importante a terminé l'évolution.

Rappelons le cas de pneumothorax asphyxique dû à la rupture d'une bulle du lobe moyen et la possibilité d'une *tuberculose terminale*, le plus souvent de type granulique (1 cas).

2) Des complications d'ordre *hématologique* peuvent survenir : en dehors d'une poussée aiguë toujours possible caractérisée par un syndrome d'*anémie fébrile*, deux fois nous avons noté un *syndrome agranulocytaire* terminal qui ne pouvait être expliqué par une action néfaste de la thérapeutique. Nous reparlerons dans un chapitre ultérieur des manifestations purpuriques, de l'anémie hodgkinienne assez souvent rencontrée à la période terminale et de l'ictère hémolytique.

3) Certains ont parlé de terminaison lymphosarcomateuse (MULLERN et GROSSMANN, P. E. WEILL). Cette opinion pose le problème des *limites indécises* (en l'absence de critères nosologiques autres que les aspects anatomiques) entre granulomatose, réticulose maligne et réticulo-lymphosarcomatose, qui, pour quelques-uns, ne seraient que des variétés histologiques d'un même processus, la maladie de Hodgkin en étant une forme à stroma particulièrement polymorphe.

4) Enfin nous voudrions parler d'une complication que nous avons rencontrée plusieurs fois, à savoir l'*amylose*.

— Bien souvent *latente*, l'amylose peut être généralisée comme dans le cas de PALTAUF, ou bien localisée aux ganglions, au foie ou à la rate. Un certain nombre d'auteurs ont récemment encore attiré l'attention sur la relative fréquence de la dégénérescence amyloïde au cours du Hodgkin. Signalons surtout l'importante étude de CERVERA et PODESTA ; HOCHMANN observant dernièrement 2 cas d'amylose sur 157 granulomatoses, passe en revue les 31 cas connus de la littérature mondiale. Notons aussi le cas intéressant de FIESSINGER et Coll. où s'associait un ictère hépato-hémolytique et une amylose.

— Nos observations ont fait l'objet d'une publication de MM. CROIZAT, CREYSEL, MOREL et MORNEIX. Elles concernent deux femmes chez lesquelles l'amylose, décelée par les signes cliniques et électrophorétiques, fut confirmée par les données anatomopathologiques biopsiques ou autopsiques. Dans 4 autres cas, on a noté des modifications humorales (albuminurie, modifications importantes des protéines sériques) rendant l'amylose très vraisemblable, malgré l'absence de preuves anatomiques. Il ne semble pas que l'amylose soit plus spécialement due à l'emploi de la moutarde à l'azote, deux de nos malades n'ayant jamais été traités par ce médicament.

— Nous voudrions surtout insister sur l'étude de la courbe électrophorétique. Dans les deux cas typiques, nous avons trouvé une élévation faible des α_1 globulines (10 en moyenne), mais une *élévation considérable des globulines α_2* (entre 20 et 28) ; enfin, une *élévation des γ globulines* (à 25-30). Ces constatations correspondent à celles de ROTTINO. Il semble donc que l'analyse électrophorétique présente une certaine importance dans la surveillance de l'évolution et du traitement de la granulomatoze maligne. La constatation d'une importante *élévation* globulinique, et plus spécialement *de la fraction α_2* , doit être considérée comme un *symptôme de poussée évolutive* et doit faire rechercher, par tous les moyens, une amylose débutante. L'électrophorèse est plus fidèle que le rouge Congo, dont la fixation, on le sait, est toujours importante lors des maladies du système réticulo-endothélial et dont les résultats doivent, de ce fait, être toujours interprétés avec prudence. L'électrophorèse permettrait donc de faire *un diagnostic précoce*, et d'instituer un traitement approprié pouvant enrayer le processus au début ; la constatation d'une amylose reste cependant un facteur de mauvais pronostic.

V. LA DURÉE DE L'ÉVOLUTION.

L'évolution est très variable suivant les formes (nous ne parlons pas uniquement de l'évolution spontanée, mais aussi de l'évolution sous traitement). En général, la durée de la maladie ne dépasse pas *trois ans*, cependant, on peut distinguer :

— *Les formes rapides* évoluent entre 6 mois et deux ans : elles représentent 35,7 % de nos malades décédés et correspondent à l'évolution que nous venons de décrire.

— *Les formes lentes* évoluent entre 2 et 5 ans : nous les avons observées dans 42 % des cas décédés et chez 31 des cas encore vivants.

— Mais, dans certains cas, et surtout lorsqu'un traitement précoce a été judicieusement et soigneusement conduit, on peut observer des évolutions plus prolongées dépassant 5 ans. Ce sont des *formes chroniquement lentes* dont les rémissions se prolongent et dont les poussées évolutives sont peu nombreuses, les localisations en cause cédant chaque fois au traitement ; c'est ainsi que 15,7 % de nos cas décédés ont évolué entre 5 et 10 ans (évolution observée dans 13 % des cas de JACKON et PERKER). De plus, 12 malades sont encore vivants, 4 ont même dépassé 9 ans.

— Certaines formes évoluent de façon encore plus lente, *dépasant 10 ans* (2,8 % de nos cas décédés) ; certains auteurs ont même rapporté des cas de très longue survie (GILBERT : 34 ans, SLAUGHTER et CRAVER : 33 ans). Dans notre statistique, nous avons 3 *malades décédés* après plus de 11 ans d'évolution et 4 *sont encore en vie* après une durée d'évolution importante, à savoir : 10 ans 6 mois, 12 ans 9 mois, 13 ans 10 mois, 15 ans 5 mois. Tous ont un diagnostic histologique indiscutable (les coupes ont été revues). Nous ferons quelques remarques au sujet de ces malades : tout d'abord, sur les 7 cas, 5 ont été observés chez des hommes ; C. M. GROS et COLL, par contre, présentant aussi 7 survies ayant dépassé 10 ans *après le premier traitement*, constatent qu'il s'agit surtout de femmes jeunes de 20 à 30 ans, vues très précocement. Nous ne pouvons pas dire que le

jeune âge, dans nos cas, a été un facteur capital de longue survie, puisque un de nos malades a présenté les premiers symptômes de sa maladie à 61 ans. En outre, le tableau clinique a été très variable : avec ou sans prurit, avec ou sans adénopathies médiastinales ; cependant, dans tous les cas, l'état général et la sédimentation globulaire sont restés excellents pendant toute l'évolution. D'autre part, un traitement a pu être institué très rapidement et la première rémission a été souvent importante. Dans ces formes d'évolution très lente, il faut surtout tenir compte du « bon vouloir » de chaque cas (en dehors des cas d'exérèse chirurgicale très précoce).

— A l'opposé, il existe des formes aiguës, parfois même suraiguës (KIELER, sur 239 Hodgkin, en retient 2 cas). Nous ne parlons pas de la poussée aiguë, survenant brusquement au cours d'une forme habituelle, spontanément ou après traitement, ni de l'apparition brusque d'une nouvelle localisation, souvent de type pseudo-infectieux avec diffusion secondaire, mais des formes aiguës au sens propre du terme, soit d'emblée, soit terminales. Elles ont fait l'objet de nombreuses études et ont été bien individualisées, surtout par MARCHAL ; ce dernier leur a donné une autonomie propre en les séparant des réticuloses malignes. Nous avons ainsi observé 4 formes aiguës d'emblée (3,8 %) survenant toutes chez des hommes entre 25 et 50 ans. Le tableau clinique est caractérisé par une température de type septicémique à 39°-40°, souvent de type continu, avec vitesse de sédimentation très élevée, associée à une atteinte très importante de l'état général ; la négatification de la cuti-réaction peut s'observer et signer la gravité de l'évolution. D'autre part, le malade présente, souvent très précocement, des adénopathies dans plusieurs territoires, mais celles-ci n'augmentent pas de volume. Par contre, nous avons noté 3 fois une splénomégalie notable, très précoce, parfois associée à une hépatomégalie ; signalons, enfin, que 2 malades ont alors présenté des arthralgies plus ou moins diffuses. Mais surtout le caractère prédominant est l'anémie, très importante dès le début ; elle se maintient entre 1.800.000 et 2.500.000 globules rouges ; on peut noter aussi des manifestations purpuriques ou hémolytiques. Elle s'accompagne d'une leucopénie résistante à tout traitement, souvent inférieure à 3.000 globules blancs (nous n'avons cependant pas observé de tels chiffres) ; il s'y associe une neutropénie pouvant entraîner des complications agranulocytaires. Le myélo-

gramme montre une diminution des polynucléaires neutrophiles avec souvent une réaction érythroblastique à laquelle succède la phase terminale d'hypoplasie médullaire ; dans 1 cas, nous avons même rencontré une réaction plasmocytaire très importante (10 %) ; d'ailleurs, la biopsie ganglionnaire montrait, dans ce cas, une réaction réticulaire très intense, avec des cellules à noyaux très bourgeonnants qui ont d'ailleurs été retrouvées dans l'étalement de la ponction splénique. L'évolution a toujours été très rapide (1 mois, 4 mois, 5 mois et 6 mois) et le décès est survenu dans un tableau d'anémie fébrile : chaque fois, le traitement n'a pu être d'aucun secours ; cependant, la cortisone permet actuellement, dans ces cas, d'obtenir quelques améliorations. Comme l'ont montré REED, SYMMERS et MARCHAL, cette évolution rapidement grave est consécutive à une dissémination très rapide des cellules de Sternberg par un *processus embolique* qui aboutit à l'invasion de tous les tissus et de la moelle osseuse, et à la suppression de l'hématopoïèse ; il s'y ajoute encore un processus érythrophagique. Nous en reparlerons à propos des formes anémiques.

VI. EVOLUTION TERMINALE.

En terminant ce chapitre, nous préciserons quel a été le mode de décès de nos malades. Malheureusement, nous ne pouvons préciser la nature de l'épisode terminal que dans 80 cas ; malgré notre enquête, nous n'avons pu savoir ce qu'il était advenu des 31 autres.

— Cachexie terminale (généralisation ganglionnaire, ascite)	30 cas : 37,5 %
— Tableau pulmonaire (compression, atélectasie, hémoptysie, congestion)	25 cas : 31,2 %
— Paraplégie	5 cas
— Ictère : par rétention	4 cas
: hémolytique	1 cas
— Coma ou phénomènes encéphalitiques.....	2 cas
— Forme aiguë fébrile.....	4 cas

— Accidents hématologiques : anémie	1 cas
: agranulocytose . .	2 cas
: hypothyroïdisme	1 cas
— Amylose	2 cas
— Tuberculose : granulie	1 cas
: ganglionnaire et Hodgkin	1 cas
— Suicide	1 cas

Ainsi, on peut constater que la cachexie progressive ou les complications pulmonaires représentent la majorité des causes du décès (55 cas sur 80).

CHAPITRE VI

FORMES CLINIQUES

On pourrait multiplier les formes cliniques à l'extrême, au gré des différentes localisations qui, nous l'avons vu, peuvent être innombrables. On décrirait ainsi, des formes ganglionnaires généralisées ou, au contraire, des formes restant constamment localisées, pouvant simuler une tumeur ganglionnaire (BÉRARD et FAVRE). Au hasard des compressions ganglionnaires, il serait aussi facile de décrire des aspects sciatiques, pseudo-lithiasiques, biliaires (MAYER, SYMMERS), vésicales (BARBIER), anuriques (DUVOIR). D'autre part, au cours de la description des diverses localisations et des différentes modalités évolutives, nous avons déjà eu l'occasion de signaler les aspects variés que peut prendre la maladie de Hodgkin. Nous nous contenterons d'insister plus spécialement sur quelques aspects cliniques et hématologiques.

A. — FORMES SYMPTOMATIQUES.

Les plus intéressantes sont *les formes vraiment anormales* qui ont fait l'objet des travaux de FAVRE, CROIZAT et GUICHARD. Ce sont des formes extra-ganglionnaires, débutant par une localisation pouvant rester très longtemps isolée ; la preuve ne sera faite que tardivement par l'examen histologique d'une adénopathie superficielle. Elles posent le problème des chancres d'inoculation. Rappelons que nous avons observé des débuts par une localisation amygdalienne, sternale, cutanée ou épidurale. Cependant, il existe trois aspects plus intéressants :

LES FORMES MEDIASTINALES ISOLEES.

Nous avons déjà vu que le premier symptôme de la maladie était une localisation médiastinale, dans 5,8 % des cas ; mais il est intéressant de noter que *trois fois* la preuve histologique de la granulomatose n'a été apportée, par une biopsie ganglionnaire, que 2 ans, 2 ans 6 mois et 5 ans après le début. D'autre part, nous avons éliminé, de notre statistique, deux malades qui évoluaient depuis un an, et un an et demi, avec des images médiastinales associées à du prurit et à des signes hématologiques assez évocateurs de Hodgkin ; mais nous n'en avons pas encore de preuve anatomique formelle.

La fréquence de ces formes est variable avec les auteurs (2,6 % des cas de DESAIVE et HERVÉ, 19 cas sur 251 dans la statistique de KASABACH et MAC ALPIN). Peut-être seraient-elles plus fréquentes, mais, du fait de leur latence, la découverte d'un ganglion périphérique est alors considérée comme le premier symptôme.

— *Le tableau clinique* est celui d'une formation tumorale isolée du médiastin de siège *antérieur* (observations de LAUMONIER et RENAUULT, de MONOD et BARIÉTY, de PROTAR, BOUCHER et PAPET, de SALZMANN) ou *postérieur* (LERICHE). Les signes cliniques de granulomatose peuvent faire complètement défaut. Un interrogatoire minutieux recherchera l'existence d'un prurit ou d'une température inexpiquée ; si les tests hématologiques acquièrent une valeur de probabilité (lymphopénie), le médullogramme apporte rarement une certitude, sauf s'il existe déjà un envahissement sternal. Le diagnostic ne pourra être fait tardivement que par la biopsie d'une adénopathie périphérique dont on « guette » la venue, à moins qu'on ne puisse pratiquer la ponction des adénopathies trachéo-bronchiques selon la méthode de Brouhet.

— *L'aspect radiologique* en est très variable. Grâce aux clichés de profil et aux tomographies, on pourra situer exactement l'image ou découvrir des adénopathies rétro-sternales ou rétro-cardiaques qui auraient passé inaperçues. Malgré l'apport de l'angiocardioraphie et du pneumomédiastin, le *diagnostic* avec les autres tumeurs médiastinales restent souvent *très difficile*, du fait du volume important de la masse, de la localisation anormale de certaines affections ou du fait de l'existence de tumeurs rares ; et le plus souvent, le problème reste entier, sauf peut-être dans les cas de tumeurs du médiastin antérieur.

a) On peut être en présence d'une *néoformation unilatérale unique* du médiastin, à contours bien définis appartenant à l'étage moyen ou inférieur et simulant un dysembryome ou une tumeur bénigne ou d'évolution lente, mais ne donnant pas de signes fonctionnels majeurs. La *thoracotomie* permettra alors une biopsie et une vue exacte de l'étendue de l'envahissement médiastinal ; nous avons rencontré cette éventualité une fois. D'ailleurs, il en est de même dans de nombreuses statistiques chirurgicales (SANTY, BÉRARD et GALY : 1 cas sur 60 thoracotomies ; BLADES : 4 cas sur 114 thoracotomies ; SAUVAGE : 6 cas sur 70 thoracotomies).

b) Mais on peut aussi être en présence d'un malade se plaignant plus ou moins de troubles de compressions dissociés et variables (troubles respiratoires, œdèmes en pèlerine, syndrome de la veine cave supérieure ou de Claude Bernard-Horner) ; le cliché thoracique révèle alors l'existence d'une *masse pluriganglionnaire polycyclique* avec ou sans manifestation pariétale de contact ; elle siège surtout au niveau du médiastin antéro-supérieur, et simule une néoformation thymique (on sait cependant qu'il existe des localisations thymiques de la granulomatose : ROSSI et CAVALCABO) et surtout la tumeur lymphoïde (réticulosarcome ou lymphosarcome) ; on pourra aussi discuter l'épithélioma bronchique indifférencié ou la métastase lymphoïde d'un néoplasme viscéral. L'angiocardioraphie pourrait mettre en évidence des modifications de l'aspect de la veine cave supérieure. Mais l'inopérabilité est certaine du fait des caractères de la tumeur qui dépasse largement la ligne médiane. L'épreuve de la radiosensibilité, surtout si le résultat est moyen, pourra constituer un argument en faveur de l'hypothèse d'une granulomatose, mais le diagnostic ne pourra être fait que par la biopsie ganglionnaire.

c) Enfin, rarement, on peut se trouver devant des *adénopathies bilaires bilatérales* à caractère pseudo-hypertrophique, isolées, monosymptomatiques, découverte d'examen systématique, faisant discuter la sarcoïdose ou la tuberculose. Une *surveillance médicale et radiologique* attentive, associée aux antibiotiques, permettra d'attendre des circonstances plus favorables à un diagnostic.

Ces localisations médiastinales isolées sont à connaître, car elles posent souvent des problèmes très complexes.

LES FORMES DIGESTIVES PRIMITIVES.

L'atteinte digestive isolée se verrait surtout chez des sujets de plus de 40 ans, à l'inverse des granulomatoses en général. Nous n'en avons pas observé personnellement ; d'autre part, nous avons déjà exposé précédemment les divers aspects radiologiques que l'on peut observer au niveau des différents étages du tractus digestif. Nous ne reparlerons pas des localisations œsophagiennes ou intestinales exceptionnelles, mais nous insisterons sur les *localisations gastro-duodénales primitives*, étudiées par HILLEMAND dans la thèse de Mme CARRAYON, et qui ont fait l'objet d'une étude critique par MM. LEVRAT et RICHARD : ce sont les plus fréquentes. Nous avons déjà vu que la scène clinique simule à s'y méprendre le néoplasme ou l'ulcère (avec parfois même aspect de sténose pylorique), d'autant plus que le malade peut se présenter avec des hématomèses ou des melânes ou pour une anémie cryptogénétique. L'aspect radiologique ne présente rien de caractéristique. Le plus souvent, on est amené à l'intervention, à moins que celle-ci ne soit faite d'urgence ; on découvrira alors des lésions simulant en tous points l'épithélioma bourgeonnant ou infiltrant, avec fréquemment une ulcération muqueuse. Rien ne permettra de penser à la granulomatose, à moins qu'il n'existe déjà une adénopathie de voisinage. Le diagnostic sera fait seulement par l'histologie, mais encore faut-il savoir que l'étude microscopique peut être en défaut : en effet, en raison même de la localisation au tube digestif, l'aspect histologique habituel de la maladie peut n'être pas retrouvé et l'anatomopathologiste aura beaucoup de difficultés à affirmer la granulomatose et à éliminer certains processus tumoraux ou inflammatoires. C'est pourquoi, RICHARD, exposant dans sa thèse les survies très importantes obtenues après intervention par de nombreux auteurs, conclue : « L'existence de formes digestives isolées et spécialement de la forme gastro-duodénale doit être envisagée avec *une certaine réserve*, car il manque, dans beaucoup d'observations, soit le *test évolutif* constitué par l'apparition ultérieure d'une granulomatose maligne généralisée, soit *des tests histologiques suffisants* ». D'autre part, parmi les nombreuses observations de la littérature qu'il rapporte, « certaines ne correspondent sûrement pas à la maladie de Hodgkin, d'autres peuvent sûrement lui être rattachées, d'aucunes, enfin, constituent un groupe au sujet duquel nous ne saurions prendre parti ».

LES FORMES SPLENOMEGALIQUES.

Il faut distinguer plusieurs éventualités :

— La maladie de Hodgkin à *forme splénique pure* est exceptionnelle. La rate est alors volumineuse et le diagnostic est fait par la splénectomie ou la ponction splénique. Ces « rates-tumeurs » ont été signalées par ZIEGLER, puis par AUBERTIN, NOBÉCOURT, RIMBAUD; mais ces formes spléniques pures sont encore actuellement très discutées par MM. CROIZAT et GUICHARD.

D'ailleurs, comme nous l'avons dit plus haut, il est probable que, dans ces cas exceptionnels, les pneumostratigraphies abdominales permettent de découvrir des adénopathies rétro-péritonéales passées inaperçues.

— On peut aussi observer, mais rarement, des *formes à début splénique*, généralement fébriles, qui ne font leur preuve que plusieurs mois après le début, par l'apparition d'adénopathies superficielles, à moins que la ponction splénique n'ait déjà montré un polymorphisme cellulaire associé à des cellules de Sternberg typiques.

— Mais, surtout, il existe des *formes à prédominance splénique*. L'importance de la splénomégalie dépasse alors de beaucoup celle des adénopathies. Cette éventualité peut se voir, soit au cours des formes fébriles, d'évolution aiguë, dont nous avons déjà parlé, soit au cours des granulomatoses malignes non fébriles et d'évolution chronique. C'est ce que nous avons observé chez deux malades, notamment chez une femme dont l'affection évolue depuis 14 ans ; elle présente une splénomégalie depuis 9 ans et on note chez elle, environ tous les 2 ans, une récurrence avant tout splénique ; une grossesse n'a entraîné aucune aggravation.

Mises à part ces formes splénomégaliques d'évolution chronique, le plus souvent, assez rapidement, température élevée et anémie apparaissent et le pronostic des formes splénomégaliques est en général assez fâcheux.

En terminant, faisons remarquer que DANGOT a constaté une *relation* entre l'importance du volume de la rate et une leucopénie paradoxale. Cette anomalie apparente rentre dans le cadre des hypersplénismes où la splénomégalie inhibe la granulopoïèse médullaire. Sous l'effet de la radiothérapie, qui ne parvient pas à réduire le volume de la rate, on observerait alors une leucocytose, contrairement à ce que l'on constate après radiothérapie.

B. — FORMES HEMATOLOGIQUES.

Nous avons déjà décrit les différents éléments de l'examen hématologique et nous ne reviendrons pas sur les formules leucémoïdes ni sur les associations leucémiques. Nous insisterons surtout sur trois formes :

LES FORMES ANEMIQUES.

Elles ont fait l'objet des travaux de MARCHAL et Coll. (10 cas sur 40 Hodgkin). En principe, on élimine les syndromes anémiques dus au traitement ; mais il est bien difficile souvent de distinguer les symptômes dus à la maladie de ceux dus à la thérapeutique.

— *Au point de vue hématologique*, il s'agit d'une anémie isochrome, ou plus rarement hypochrome, souvent inférieure à 3.000.000 de globules rouges ; elle s'accompagne, à la période terminale, dans les formes aiguës, d'une leucopénie avec neutropénie. Dans 2 cas, nous avons observé un syndrome agranulocytaire qui était bien indépendant de toute thérapeutique. *L'origine hémolytique* de cette anémie n'est prouvée que par l'existence de signes indirects avec bilirubinémie indirecte et forte décharge d'urobilinurie, la résistance globulaire étant très rarement diminuée ; parfois, comme dans l'observation de LANGERON et Collaborateurs, l'anémie hémolytique peut être révélatrice d'une maladie de Paltauf-Sternberg. Le myélogramme montrera une réaction de défense érythroblastique, qui tente de contrebalancer la destruction globulaire, réaction qui finit par s'épuiser.

— Le substratum de cette anémie est à rechercher dans une *érythrophagie* intense avec pullulation de macrophages surtout au niveau de la rate, puis au niveau du foie et des adénopathies. Il y a prédominance de la macrophagie sur l'édification des cellules de Sternberg. Pour certains, il faudrait faire intervenir des splénotoxines ou un rôle adiabatique de la rate, qui retentirait secondairement sur l'hématopoïèse médullaire.

— *Au point de vue clinique*, elle prend rarement le type pernicieux ou celui de l'aleucie hémorragique terminale. Nous avons déjà vu qu'on pouvait l'observer au cours des formes splénomégaliques ou au cours des formes aiguës d'emblée. Elle est plus fréquente à la période terminale de la maladie et il est alors bien souvent difficile d'établir la responsabilité de la maladie ou du traitement. Nous avons noté cette éventualité dans 15 cas ; par contre, 3 autres cas ont pré-

senté une anémie assez importante dès le premier examen hématologique, mais celle-ci a rapidement disparue sous l'effet du traitement.

— Enfin, à cette anémie s'associe parfois un *ictère hémolytique* (4 cas) : celui-ci peut être exceptionnellement le premier symptôme d'une maladie de Hodgkin (CAUSSADE et FLORENTIN), mais le plus souvent il est terminal. Il peut être latent et ne se dévoiler que lors d'une déglobulisation très rapide. Nous avons déjà dit que les tests d'hémolyse sont rarement perturbés, et que l'hémolyse n'est pas forcément due à des lésions granulomateuses de la moelle ou de la rate. Il est à remarquer, d'autre part, que l'on peut très bien observer des accidents hémolytiques de courte durée, sans lendemain. Pour PARAF et DAUSSET, « la détection, dans nombre de ces cas, d'*anticorps* fixés sur les globules rouges, permet d'intégrer ces ictères hémolytiques symptomatiques... dans le groupe des anémies par auto-anticorps ».

LES FORMES LYMPHOCYTAIRES.

A l'opposé de la lymphopénie habituelle, sur laquelle nous avons déjà insisté, on peut rencontrer une élévation paradoxale des lymphocytes, déjà signalée par FAVRE, CROIZAT et GUICHARD et qui a été à nouveau discutée par MM. CROIZAT, REVOL et MOREL au deuxième Congrès d'Hématologie de Montreux. Rappelons que, sur 67 examens hématologiques faits lors de la première consultation et avant tout traitement, nous avons retenu 8 fois une *lymphocytose* plus ou moins importante. Dans tous les cas, le début de la maladie ne remontait pas à plus de 2 ou 3 mois : cette lymphocytose se rencontre donc à la phase précoce de la maladie et correspond bien aux lésions histologiques du début d'homogénéisation lymphoïde. Le plus souvent, elle régresse sous l'effet du traitement, mais elle s'est révélée persistante à plusieurs examens successifs chez 2 malades dont un enfant (chez lequel la lymphocytose est toujours plus élevée). On peut encore remarquer que, dans tous les cas, cette lymphocytose accompagnait une *leucocytose faible* qui ne dépassait jamais 8.000 éléments ; d'autre part, si nous l'avons observée au début d'une forme aiguë, dans les 7 autres cas, l'évolution de la maladie s'est faite sur un mode assez lent (entre 3 et 5 ans), les rémissions après traitement étant de longue durée. On peut donc retenir la notion d'une *lymphocytose au début* d'une granulomatose dont l'évolution n'en sera pas plus maligne pour cela. Cependant, sa présence complique souvent le diagnostic, spécialement avec celui des lymphoses ganglionnaires.

LES FORMES AVEC PURPURA.

Habituellement, les plaquettes sont un peu augmentées ou normales au cours de la lymphogranulomatose maligne. Cependant, dans certains cas très rares (6,1 % des cas histologiques sûrs, pour KJAER), des manifestations thrombopéniques plus ou moins graves peuvent survenir. En dehors d'un cas de purpura des membres inférieurs, apparu inopinément chez un malade déjà traité et dont les manifestations purpuriques ont disparu définitivement après quelques séances de radiothérapie splénique, nous avons observé un purpura généralisé avec *thrombopénie extrême* préterminale, accompagnés d'un syndrome septicémique ; le malade venait de subir un traitement télé-radiothérapique suivi de nombreuses transfusions ; il semble, comme dans le cas de KJAER, que le traitement par les rayons X n'a pas été responsable de la thrombopénie et que l'on doit plus incriminer la maladie de Hodgkin elle-même. D'autre part, il existe des cas indiscutables (PARAF et LUBEZTEKI) où un purpura thrombopénique authentique, guéri par splénectomie, peut venir révéler une maladie de Sternberg.

C. — FORMES SUIVANT LE TERRAIN ET LES ASSOCIATIONS.

CHEZ LE SUJET JEUNE (avant 20 ans).

Exceptionnellement, l'affection peut se voir au cours des premières années, mais elle est plus fréquente dans la deuxième enfance ; nous avons observé 4 cas : l'un chez un garçon de 6 ans, les 3 autres chez des enfants de 10 ans. Son aspect peut être identique à celui de l'adulte. Pour NOBÉCOURT, la forme de l'enfant prendrait le plus souvent le type *splénomégalique* ; nous ne l'avons jamais rencontré si ce n'est dans un cas, à la période terminale d'un Hodgkin généralisé. Par contre, on observe fréquemment de *volumineuses adénopathies médiastinales* (3 cas). Pour BUFKIN, le début se ferait habituellement au niveau des ganglions rétro-péritonéaux et mésentériques et les lésions osseuses se verraient dans 25 % des cas. L'évolution serait le plus souvent *subaiguë* ; cependant, si, dans l'un des cas, la mort est survenue au bout de 18 mois dans un syndrome d'anémie et d'asphyxie dû à de volumineuses adénopathies médiastinales, dans un autre cas, l'évolution a duré 65 mois sur le mode chronique avec

hépato-splénomégalie terminale. D'autre part, si nous considérons, parmi les 23 cas (13,5 %) survenus avant 20 ans, la survie moyenne des 13 décédés, nous trouvons exactement les chiffres que nous avons obtenus pour nos 170 malades.

CHEZ LE SUJET AGE (après 60 ans).

Nous avons observé 11 cas (6,4 %) après 60 ans, 2 femmes avaient l'une 70, l'autre 74 ans; d'autre part, les 2 localisations amygdaliennes, de diagnostic certain, et le pseudo-cancer du sein, ont été observés chez des malades de plus de 60 ans. Si nous considérons la survie des 9 cas décédés, nous constatons que la durée moyenne d'évolution (44 mois) et la survie moyenne (30, 4 mois) sont un peu plus élevées que la moyenne générale.

SUIVANT LES ASSOCIATIONS.

— On a déjà signalé la coexistence possible de leucémie lymphoïde, de leucémie aigue terminale (CHEVALLIER), de réaction myéloïde (CORDIER, BARBIER, CROIZAT).

— En dehors de la surinfection ganglionnaire, on peut observer des épisodes d'*infection aigüe* de nature variable (surtout à localisation respiratoire). Dans un cas, une typhoïde authentique s'est accompagnée d'une poussée ganglionnaire. Ces épisodes infectieux aggravent toujours le pronostic.

— A part de rares observations d'association avec la *syphilis* (3 cas), il faut surtout parler de l'association avec la *tuberculose*, dont la fréquence fait discuter la pathogénie de la maladie de Hodgkin et pose des problèmes diagnostiques difficiles. Il faut distinguer :

a) *La tuberculose viscérale*, surtout pulmonaire, et avec FAY, il faut différencier 2 types : celui où la tuberculose *précède* la maladie (2 cas de bacillose stabilisée depuis longtemps avant le début) et la survenue *terminale* d'une bacillose de type miliaire (1 cas) ; rappelons en outre l'observation dont le contrôle anatomique d'un foyer pulmonaire radiologique complexe, a montré la coexistence de lésions tuberculeuses et granulomateuses. DUPÉRIE a publié un cas de lésion endobronchique granulomato-tuberculeuse ; on a signalé aussi la découverte, lors de contrôles anatomiques, de foyers bacillaires dans d'autres viscères.

b) *Les adénites bacillaires* : en dehors des cas de fistulisation donnant issue à un pus bacillaire, le plus souvent, c'est la coupe histologique qui révèle l'intrication, dans le même ganglion (2 cas), de *lésions bacillaires et hodgkiniennes* qu'il sera difficile de distinguer.

— ASSOCIATION AVEC LA GROSSESSE.

C'est une éventualité peu fréquente : NAGEL l'a rencontrée une fois sur 5.750 accouchements. L'augmentation du nombre des grossesses au cours de la granulomatose, dues sans doute au progrès de la thérapeutique, a permis d'étudier le problème sous tous ses aspects. Mais le rôle de la grossesse est difficile à mettre en évidence, du fait même de l'évolution capricieuse de la maladie. Rappelons les travaux de M. PAPILLON dans la thèse de CHAVANNE et les nombreuses publications de GILBERT, notamment dans la thèse toute récente de DESCLOUX.

Si, pour certains, comme KASDON (sur 42 grossesses, 18 cas d'aggravation), elle serait un facteur défavorable au cours de l'évolution du processus morbide, actuellement la plupart des auteurs (NAGEL, HENNESSY et ROTTINO, STEWART et MONTO, HULTBERG) ne lui attribuent aucune influence fâcheuse en général.

Dans notre statistique, 20 femmes (soit *plus de 25 %*) ont eu en tout 29 grossesses (quelques-uns de ces cas ont déjà été présentés dans la thèse de CHAVANNE) ; mais il y a eu 3 fausses-couches dont une a précédé l'évolution de la maladie, une autre est due à la mort tardive à l'azote, la troisième était spontanée. Six malades ont eu plusieurs grossesses au cours de leur maladie (une en a eu 4 dont deux fausses-couches, une en a eu 3, 4 en ont eu 2). Sur ces 20 femmes, 10 sont décédées, les 10 autres sont dans un état satisfaisant.

a) Pour étudier l'*action de la grossesse sur l'évolution de la maladie*, il faut, avec MM. PAPILLON et CHAVANNE, envisager plusieurs éventualités : °°.

— Si la gestation survient en période de *rémission franche*, c'est-à-dire chez une malade ne présentant aucune adénopathie ni aucun symptôme depuis plus de 6 mois, elle est *bien tolérée* et n'entraîne aucune poussée évolutive ; des 8 malades qui rentrent dans cette caté-

** Nous n'étudierons que le retentissement des 20 premières grossesses.

gorie, une est décédée 76 mois après l'accouchement, les 7 autres sont vivantes (entre 19 et 67 mois après l'accouchement).

— Si la grossesse survient *en poussée évolutive* (2 cas), des *récidives* semblant en relation directe avec la gestation, peuvent être observées ; elles sont nettement influencées par le traitement et on n'observe en principe pas d'évolution rapide ou aiguë. Ainsi une de nos malades a présenté successivement 4 grossesses dont deux fausses-couches en période évolutive : les poussées consécutives à forme pulmonaire ont, chaque fois, régressé sous l'effet de la thérapeutique. Dans un autre cas cependant, la mort est survenue un an après l'accouchement, l'évolution n'ayant pu être freinée par le traitement.

Pour DESCLOUX, « dans la majorité des cas, granulomatose maligne et grossesse évoluent parallèlement *sans interférence apparente* », mais « les poussées les plus sérieuses, observées au cours de la grossesse, sont le fait de femmes devenant enceintes peu de temps après le début de la maladie ».

— Mais la maladie peut être aussi *découverte au cours d'une grossesse* (4 cas au cours des 6 premiers mois) ou *dans les suites de couches* (6 cas, dont un après une fausse-couche) ; l'évolution est en général *sévère* plus ou moins rapidement et on ne peut obtenir la stabilisation du processus malin. En effet, la durée moyenne de survie de ces 10 cas (vivants et morts) est de 29 mois, alors que la survie des 20 malades est de plus de 46 mois.

— Mais certaines observations ne correspondent pas toujours à une de ces trois catégories bien définies. En effet, comme le pense GILBERT, le pronostic dépend avant tout du *potentiel évolutif* et de la possibilité de l'application très précoce d'un traitement à dose destructrice. Si nous considérons la durée de la maladie après l'accouchement de nos 10 malades décédées, nous constatons que l'évolution la plus longue, soit *8 ans et 2 mois*, concerne une malade dont la granulomatose a été découverte dans les suites de couches.

Il faut certainement faire intervenir aussi un *facteur hormonal*, car on observe généralement les poussées évolutives aux 2 phases hyperfolliculinémiques des 6 premiers mois et du post-partum. Cependant, pour DESCLOUX, il n'y aurait pas de tendance à l'aggravation durant les 6 premiers mois.

Pour tous les auteurs, l'*allaitement* n'a pas d'influence nettement aggravante et il est bien toléré.

b) Quant au *retentissement de la granulomatose* sur la vie ovarienne de la femme et sur la poursuite de la gestation, il est nul. En effet, nous avons noté 25 accouchements normaux ; 1 accouchement prématuré et 3 fausses-couches sont survenues indépendamment du processus malin.

La vie de l'enfant n'est menacée que si la maladie maternelle prend un caractère évolutif aigu.

D'autre part, tous les enfants sont *nés sains*, mais nous n'avons pas étudié, comme GILBERT, ce qu'ils sont ensuite devenus. On ne connaît que 3 cas mondiaux de granulomatose très précoce qui ne permettent pas de parler de maladie de Hodgkin congénitale. Mais peut-être pourrait-on parler de transmission d'une disposition à la maladie. Enfin, le traitement radiothérapique de la mère, durant la grossesse, ne provoque aucun accident chez l'enfant à condition de ne pas avoir irradié l'abdomen pendant les 6 premiers mois.

Nous discuterons plus loin de la conduite à tenir en présence d'une Hodgkinienne enceinte, des modalités thérapeutiques et des conseils à donner à la malade.

CHAPITRE VII

PRONOSTIC

La maladie de Hodgkin, comme nous venons de le voir tout au long de cette étude clinique, mérite bien le qualificatif de « kaléidoscopique » (FAVRE, CROIZAT, GUICHARD) tant au point de vue symptomatologie qu'au point de vue évolution. Ce polymorphisme rend très difficile le diagnostic ; mais celui-ci étant fait, le principal souci du médecin sera de prolonger au maximum la survie de son malade par une thérapeutique adaptée ; pour cela, il lui serait très utile d'avoir une idée approximative sur l'évolution probable de la maladie. C'est pourquoi, nous avons essayé de voir si les données des examens cliniques et hématologiques de nos malades pouvaient nous permettre quelques considérations pronostiques, en nous basant sur les moyennes de durée d'évolution et de survie après traitement.

Signalons tout d'abord que sur nos 170 malades, 57 sont encore *vivants* (33,5 %), 111 sont *décédés* (65,4 %), à savoir 45 femmes et 66 hommes, 2 seulement sont *perdus de vue* (1,1 %).

A) MOYENNES DE DUREE D'EVOLUTION ET DE SURVIE APRES TRAITEMENT.

— 1) Nous considérerons d'abord et avant tout NOS 110 MALADES DÉCÉDÉS**.

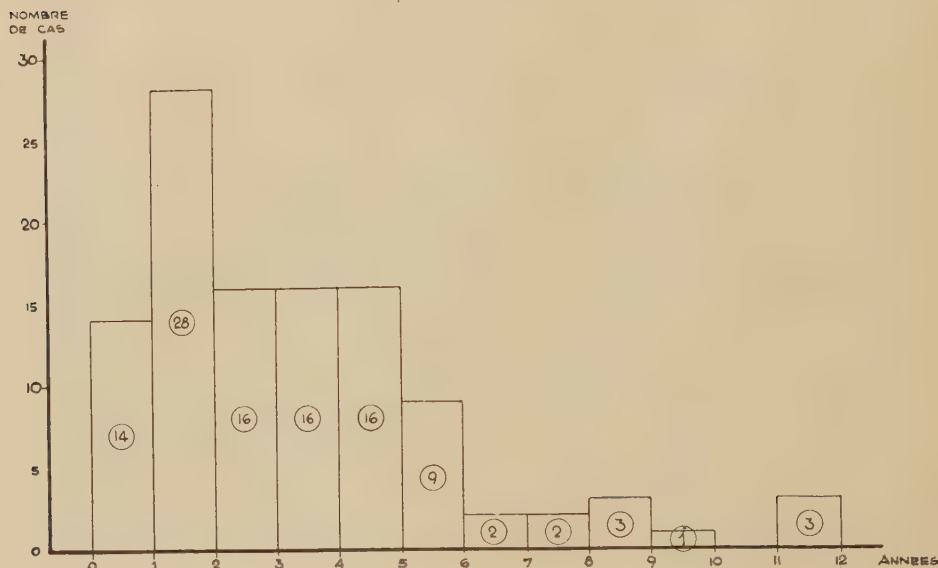
— a) On peut représenter graphiquement (tableau V) la *distribution* des différentes durées d'évolution en portant en abscisse les survies par année, chaque intervalle correspondant à une année, et en

** Nous n'avons pas tenu compte de la malade suicidée.

ordonnée, le nombre des malades en fréquence absolue (mais les pourcentages ne correspondent pas à ces fréquences).

Tableau V

Distribution de la durée d'évolution des 110 cas décédés



Ce diagramme rappelle ce que nous avons déjà dit des différentes formes évolutives, c'est-à-dire : 4 formes ayant évolué en moins de 6 mois ; 38 formes rapides ; 48 cas d'évolution lente en 2 et 5 ans ; 17 entre 5 et 10 ans, et 3 cas de plus de 10 ans. JACKSON et PARKER, sur 136 cas de granulomes décédés, notent que 24 % évoluent en moins de un an, 45 % de un à deux ans, 17 % de 3 à 4 ans, 13 % de 5 à 9 ans, et 1 % de plus de 10 ans. On peut aussi constater une *asymétrie* de la distribution, le maximum étant plus rapproché des courtes que des longues survies. Cette asymétrie est peut-être exagérée du fait de l'incertitude de la date de début exact de la maladie.

— b) D'autre part, si on calcule la *durée moyenne d'évolution* (à partir du symptôme initial dans la mesure où celui-ci est connu) et la *durée de survie après le premier traitement* de nos malades *décédés*, nous trouvons respectivement **38,8 mois** et **29,7 mois** ; on peut

en déduire qu'il s'est écoulé un délai de **9,1 mois** avant le premier traitement. Ces valeurs ne peuvent être que relatives du fait de l'asymétrie de la distribution, la moyenne arithmétique étant très sensible aux valeurs extrêmes des différents temps.

— 2) Si nous calculons ces deux valeurs pour nos 57 MALADES VIVANTS, dont les temps exacts de survie ne sont évidemment pas encore connus, nous obtenons respectivement : 56,2 mois et 44,3 mois, donc des chiffres beaucoup plus élevés que précédemment, ce qui s'explique très bien par les cas de longue survie. Enfin, si nous faisons les mêmes calculs pour les 170 cas *vivants et morts*, nous trouvons 44,8 mois et 34,7 mois. Nous ne donnons ces chiffres qu'à titre indicatif, et, tout au long de ce chapitre, nous ne tiendrons compte que *des moyennes calculées pour les cas décédés*.

— 3) Nous voudrions *comparer* nos chiffres à ceux des auteurs que nous avons consultés. Mais on ne peut, sans risque d'erreurs, mettre en parallèle diverses statistiques, en se basant uniquement sur la différence des chiffres moyens. En effet, le nombre de cas observés et la période d'observation ne sont pas toujours suffisants ; d'autre part, les moyennes sont trop influencées par les valeurs extrêmes ; on ne peut aussi comparer des pourcentages ou des moyennes sans connaître le nombre de cas observés ; de plus, on ne sait pas toujours si les chiffres se rapportent à l'ensemble des malades ou seulement aux cas décédés ; enfin, les moyennes peuvent être calculées à partir du premier symptôme, du premier traitement ou de la date de la biopsie qui a permis le diagnostic. La comparaison de deux chiffres isolés peut entraîner une *erreur d'interprétation* et, pour l'éviter, il faudrait faire des calculs statistiques que nous laisserons aux spécialistes. Après avoir fait ces importantes remarques, nous donnons, dans le *tableau VI*, les chiffres rapportés par les différents auteurs.

Tableau VI

— Granulomatose : Durées moyennes d'évolution et de survie.

Année	Auteurs	Cas	Traitement	Durée d'évolution au 1 ^{er} symptôme	Survie au 1 ^{er} trait.	Délai
1926	Minot, Isaacs	?	0	18 mois		
1934	Evans, Leucutia	805	Rx	36 »		
1920 1937	Gilbert et Babaianz	73	Rx	54 »	39 mois	15 mois
1922 1937	Gunsett et Sichel	202	Rx	32 »		
1940	Goldmann	123	Rx	32 »		
1914 1942	Peters	257	Rx	102 »	84 »	18 »
1942	Slaughter et Craver	265	Rx		33,8 »	
1943	Gilbert et Babaianz	52	Rx	80 »	63 »	17 »
1918 1943	Lüdin	88	Rx		28,2 »	
1948	Hervé	125	Rx	39,6 »		
1949	Müller	57	Rx	33,7 »		
1940 1950	Hilton	95	?	30 »		
1930 1951	Devois et Decker	182**	?	36 »	27 »	9 »
1954	Haubrich	83	Rx	42 »	+ 30 »	12 »
1952	Harwerth	100**	Rx HN ²	47 »		
1954	Nice et Stenström	185	Rx	33,1 »		
1935 1954	Nous-mêmes	— 110***	Rx HN ²			
		— 170**	Cortisone	38,8 »	29,7 »	9,1 »
			»	44,8 »	34,7 »	10,1 »

** — Vivants et morts.

*** — Morts seulement.

B) PRONOSTIC SUIVANT LE SEXE.

Pour nos 110 malades décédés, la durée moyenne d'évolution et la survie moyenne après traitement sont respectivement de 44,6 mois et 35,2 mois pour 44 femmes et de 35 et 26 mois pour 66 hommes. On peut ainsi constater que l'intervalle séparant le début de la maladie du premier traitement est de 9,4 mois pour les femmes, de 9 mois seulement pour les hommes. Cette différence se maintient également

si l'on calcule ces chiffres pour la totalité des malades : on obtient en effet pour les femmes 49 et 38,6 mois avec un délai de 10,4 mois et pour les hommes 41,3 mois, et 31,5 mois avec un délai de 9,8 mois.

Il semble donc, à première vue, que l'évolution est *plus rapide chez l'homme* ; cette opinion est d'ailleurs unanimement partagée (EPSTEIN, PETERS, VIDEBAECK, DEVOIS et DECKER).

C) PRONOSTIC SUIVANT L'AGE DU MALADE AU DÉBUT.

Nous n'envisageons toujours que nos 110 décès. Dans le *tableau VII* nous avons noté les 2 chiffres moyens de survie suivant le nombre de cas par décade.

Tableau VII

Survie suivant l'âge au début

Décade	Cas	Durée d'évolution au 1 ^{er} symptôme	Survie au 1 ^{er} traitement
10-19	13	38 mois	29,5 mois
20-29	39	39,5 »	37,4 »
30-39	18	37,8 »	28,7 »
40-49	22	40,7 »	34,5 »
50-59	9	29,6 »	19,3 »
60-69	7 (5 H.)	51,2 »	34,5 »
70-79	2 F.	19 »	15,5 »

On peut constater, à la lecture de ce tableau, que le nombre des cas diminue régulièrement à partir de 30 ans ; en outre le pronostic semble meilleur avant 50 ans, avec un *maximum* entre 20 et 30 ans, si l'on ne considère que la dernière colonne. On constate aussi que la survie remonte entre 60 et 70 ans ce qui semble anormal, mais nous n'avons que 7 cas, (dont 5 sont des hommes) qui ont présenté des formes évolutives lentes. Si nous comparons avec d'autres statistiques, nous observons que pour GILBERT et BABAIAantz et pour DEVOIS et DECKER, le pronostic serait meilleur entre 30 et 40 ans, pour JACKSON et PARKER entre 20 et 30 ans, pour HAUBRICH entre 20 et 40 ans.

D) PRONOSTIC EN FONCTION DE L'ÉTUDE HEMATOLOGIQUE.

Nous allons maintenant établir des *diagrammes de points* où nous représenterons nos survies en fonction des différents éléments du sang périphérique, de façon à nous rendre compte si on peut en tirer quelque élément pronostique.

Précisons que, dans l'établissement de ces différents diagrammes, le nombre d'éléments est celui enregistré *juste avant l'administration du premier traitement*, date à partir de laquelle est comptée la survie, et que notre étude ne portera *que* sur 34 examens hématologiques pratiqués chez des malades décédés.

— * 1) *Corrélation entre le temps de survie et le nombre des globules rouges.*

Dans les leucémies chroniques, il a été constaté qu'une anémie initiale était un facteur péjoratif ; dans la maladie qui nous intéresse ici, la plupart des auteurs pensent qu'il en est de même. Aussi, allons-nous essayer de rechercher cette corrélation, en nous basant sur l'étude de l'échantillon de malades que nous avons défini plus haut.

Dans notre graphique (*figure n°9*), chaque malade est représenté par un *point* dont l'abscisse correspond au nombre de globules rouges et l'ordonnée, au temps de survie. Il convient ensuite de diviser notre diagramme en un certain nombre de groupes ou *classes*, sachant que, pour qu'une étude de ce genre soit valable, il convient, d'une part d'avoir un nombre de classes suffisant, et d'autre part, à l'intérieur de chaque classe, un nombre d'observations assez important pour que les valeurs extrêmes aient le moins d'influence possible. Dans le cas particulier étudié ici, compte tenu de la grande *dispersion* de nos points et du petit nombre d'observations dont nous disposons, il est nécessaire de considérer des intervalles de classe assez étendus (ici, tranches de 800.000 globules rouges) pour grouper suffisamment de points dans chaque tranche. Nous représentons ensuite, dans chaque classe, un *point moyen* dont l'abscisse correspond à la valeur centrale de la classe et l'ordonnée à la moyenne des survies figurant dans cette classe. La réunion de ces différents points permet d'obtenir une

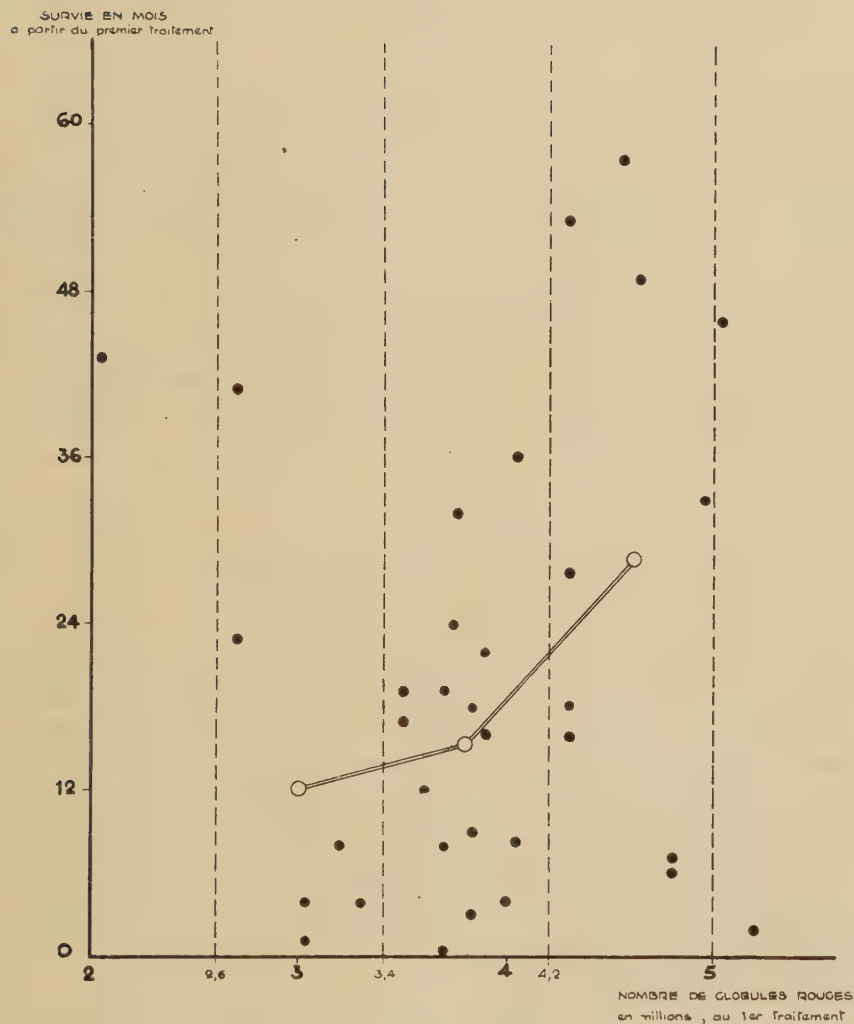


Fig. 9. — Survie en fonction du nombre de G.R. au premier traitement.

ligne de régression. Cette ligne suggère que la survie est proportionnelle au nombre de globules rouges, mais seul un calcul statistique permettrait de l'affirmer d'une manière valable ; il exigerait toutefois un nombre de classes plus important que celui de 3, dont nous disposons.

— 2) *Corrélation entre la durée d'évolution et le nombre de globules rouges.*

On pourrait aussi étudier la valeur pronostique du chiffre de globules rouges au *moment du premier symptôme* en considérant la durée d'évolution totale. Malheureusement, nous ne pouvons pas connaître cet hémogramme, du fait même de la venue tardive des malades aux consultations. Cependant cette étude pourrait avoir son intérêt : si l'on considère la survie à partir du premier traitement, on peut apprécier la valeur de la thérapeutique appliquée, alors que si on la considère à partir du premier symptôme, on pourrait apprécier « le génie évolutif » de la maladie, à condition toutefois que le traitement appliqué par la suite soit sensiblement le même pour les différents cas, ce qui n'a pas été possible.

— 3) *Corrélation entre le temps de survie et le nombre des globules blancs.*

Cette étude porte toujours sur 34 hémogrammes pratiqués avant le premier traitement et la survie est toujours comptée à partir de ce moment. Pour MARCHAL « la série blanche n'a pas d'intérêt pronostique sauf lorsqu'on observe une variation importante et rapide » ; de plus, d'après la majorité des auteurs, une leucocytose autour de 20.000 et surtout une leucopénie accentuée sont d'un mauvais pronostic relatif. Cependant, DEVOIS et DECKER, étudiant le pronostic en fonction de la leucocytose initiale, n'ont pas trouvé de différence appréciable entre deux groupes de malades (leucocytose supérieure ou inférieure à 9.000).

De l'étude de notre diagramme (*fig. n° 10*) nous pouvons tirer quelques conclusions. La *ligne de régression* obtenue suggère qu'un nombre relativement élevé de globules blancs est un facteur favorable et qu'au contraire, une leucopénie marquée est un signe de mauvais augure. Mais les deux dernières classes considérées ne contiennent pas assez de malades et les risques d'erreur pouvant intervenir, dans l'établissement de leur point moyen, sont très grands. Ici, comme pour les globules rouges, nous devons donc admettre que notre échantillon de malades est insuffisant.

SURVIE EN MOIS
à partir du 1^{er} traitement

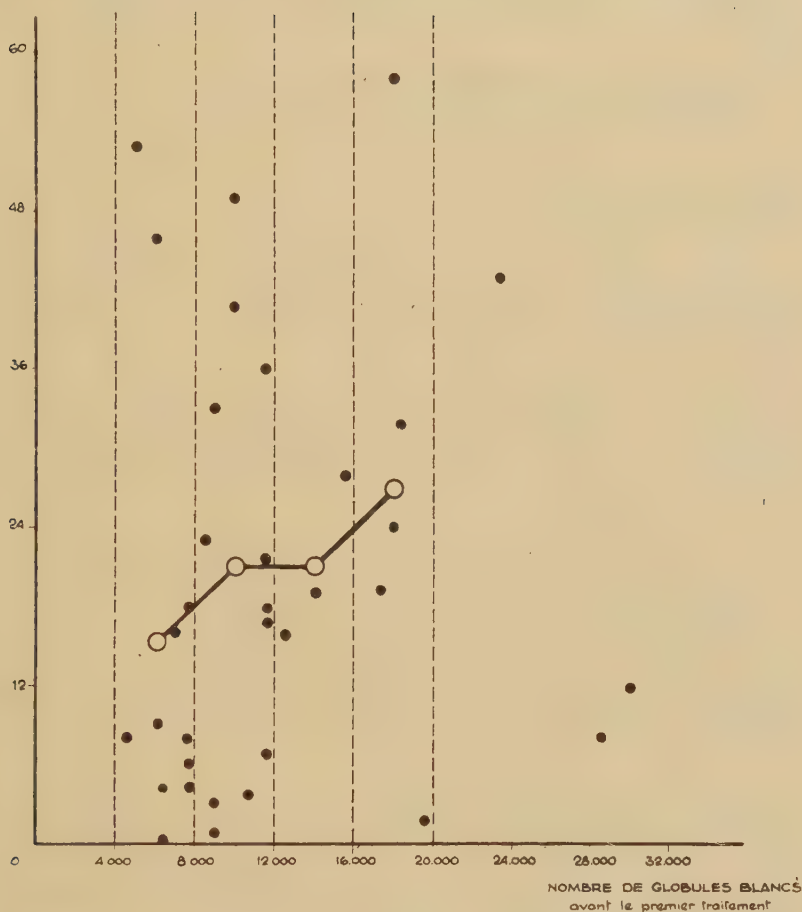


Fig. 10. — Survie en fonction du nombre de G.B. au premier traitement.

— 4) *Corrélation entre le temps de survie et le pourcentage des différents éléments de la formule leucocytaire.*

Nous considérons toujours le même échantillon de malades, mais nous ne ferons pas de diagramme comme pour les globules rouges et les globules blancs. Nous nous contenterons de donner quelques *chiffres moyens*, très relatifs, sur chaque catégorie d'éléments sanguins.

— Si nous considérons deux groupes de malades selon le nombre de *polynucléaires neutrophiles*, nous obtenons comme moyenne de survie :

Polynucléaires neutrophiles supérieurs à 75 % : 26,7 mois.

Polynucléaires neutrophiles inférieurs à 75 % : 31 mois.

On constate, comme DEVOIS et DECKER, la *gravité* plus grande des formes à polynucléose élevée.

— Nous n'avons pas fait le calcul pour les *éosinophiles*. En général d'ailleurs, on n'accorde pas de valeur pronostique à l'éosinophilie et DEVOIS et DECKER l'ont encore vérifié.

— Par contre, nous pouvons exposer nos résultats en ce qui concerne les lymphocytes et les grands mononucléaires, puisque nos hémogrammes ont été lus par la même personne ayant l'habitude de distinguer petits lymphocytes et mononucléaires.

Pour les lymphocytes, nous avons deux groupes de malades :

Lymphocytose supérieure à 10 % : 33 mois.

Lymphocytose inférieure à 10 % : 30 mois.

La différence est peu importante mais ceci semble en accord avec ce que nous avons déjà dit des formes lymphocytaires.

— L'influence pronostique de la *monocytose* est très variable suivant les auteurs : favorable pour certains (CHEVALLIER, J. BERNARD), elle serait au contraire défavorable pour d'autres (JUSTIN-BESANÇON et LAMOTTE-BARILLON). Nous avons encore séparé arbitrairement nos malades en deux groupes suivant le nombre de grands mononucléaires :

Grands mononucléaires supérieurs à 10 % : 24,3 mois.

Grands mononucléaires inférieurs à 10 % : 32,2 mois.

D'après ces chiffres, nous nous rangerions plutôt à l'avis de JUSTIN-BESANÇON. Mais on sait la fréquence et la rapidité des variations de la monocytose.

En terminant, il faut insister surtout sur la valeur de la polynucléose qui reste l'élément le plus constant pour le pronostic, une *importante neutropénie* absolue et relative étant l'indice d'une *évo-*

lution grave ; de même, une *lymphopénie importante et persistante* malgré le traitement, est d'un pronostic sombre.

— 5) *Corrélation entre le temps de survie et le nombre des éléments de la formule sanguine pratiquée après le premier traitement.*

Par suite du polymorphisme de la maladie, et du fait de la variabilité du traitement initial, nous n'avons pu établir de corrélation. Cette étude aurait été très intéressante ; nous rapporterons cependant les constatations faites par Madame TRÉVOUX dans sa thèse, chez des malades traités uniquement *par irradiation* : l'augmentation des polynucléaires neutrophiles, associée à une lymphopénie progressive, malgré un traitement radiothérapique bien conduit, doit faire présager une *rechute rapide*, alors que le retour des lymphocytes au taux normal est d'un *pronostic favorable* à condition que cette lymphocytose se maintienne assez longtemps.

— 6) Enfin nous n'avons pas pu établir de corrélation en fonction du nombre des *plaquettes*. On sait qu'une augmentation brusque de leur nombre peut précéder le début d'une poussée évolutive ; d'autre part, on peut constater une chute brusque dans les formes aiguës. Rappelons en outre que le *myélogramme* n'apporte en général pas d'éléments pronostiques, sauf dans de rares cas d'envahissement médullaire.

E) — PRONOSTIC EN FONCTION DE L'HISTOLOGIE.

A la suite des travaux de JACKSON et PARKER, puis de SAHYOUN et EISENBERG, on attribue, aux Etats-Unis, une certaine valeur pronostique à chacun des *trois types histologiques* (paragranulome, granulome et sarcome de Hodgkin avec possibilité de formes de transition) dont la gravité serait croissante. Cette appréciation pronostique, d'après l'aspect histologique a été très discutée par GILBERT et RUTISHAUSER, puis, à la suite des travaux de JUSTIN-BESANÇON et de ses Collaborateurs, par de nombreux auteurs. En effet, d'après ces auteurs, si on peut conserver cette classification histologique, on ne peut, en cas d'examen histologique d'un seul ganglion, attribuer de valeur pronostique qu'au *seul aspect* du sarcome lymphogranulomateux typi-

que ; d'autre part, GILBERT a pu constater, sur la même coupe, les 3 stades lésionnels juxtaposés. On peut ainsi observer une diversité très grande des aspects dans le même ganglion et d'un ganglion à l'autre chez le même sujet. De plus, l'aspect histologique n'est pas l'expression du stade vrai de la maladie au niveau de tous les organes et il faudrait donc, pour pouvoir faire un pronostic, pratiquer des ponctions biopsiques multiples au niveau de plusieurs localisations convenablement choisies. L'aspect de la coupe peut encore être compliqué du fait des juxtapositions lésionnelles. Pour MARCHAL il faudrait plus insister sur l'importance des lésions vasculaires pour prévoir une évolution rapide de la maladie.

— Pour notre part, les examens histologiques n'ont pas été classés d'après le schéma de JACKSON et PARKER. Comme GILBERT, nous avons relevé, parmi les biopsies les plus certaines, deux *discordances flagrantes* entre l'aspect histologique et la durée de l'évolution : dans un cas, la coupe révélait une forme tumorale maligne et évolutive ; le malade est cependant toujours en vie 8 ans et 9 mois après le début de sa maladie ; dans l'autre, il s'agissait d'une forme nodulaire avec cellules de Sternberg très nombreuses et fibrose très dense : le malade est toujours vivant après 3 ans d'évolution dont 2 sans récive.

— Par contre, nous citons pour exemple, 2 cas de *concordance indiscutable* entre l'histologie et l'évolution : dans un cas de Hodgkin-sarcome avec cellules de Sternberg innombrables le malade est décédé au bout de 17 mois d'évolution ; une autre forme très maligne avec nombreuses cellules réticulaires a évolué en un peu plus d'un mois.

Il faut donc *conclure*, avec GILBERT et RUTISHAUSER « que la juxtaposition du tableau histologique et du tableau clinique s'impose de toute manière, compte tenu du caractère évolutif et de la réponse à la radiothérapie pour diminuer les causes d'erreur dans l'établissement du pronostic ».

En dehors du potentiel évolutif qui représente le facteur primordial, il faut en effet tenir compte de la *radiosensibilité* des lésions granulomateuses. GILBERT a justement insisté sur la plus grande sensibilité des formes purement cellulaires. Pour notre part, l'étude de 61 *histologies*, pratiquées avant tout traitement, semblait nous montrer, un peu paradoxalement, que les formes les plus riches en cellules de Sternberg étaient non seulement les plus sensibles à la thérapeutique,

mais aussi d'un meilleur pronostic. En effet, en classant nos observations en trois catégories histologiques : ganglion fibreux, ganglion avec peu de cellules de Sternberg, ganglion très riche en cellules de Sternberg avec nombreuses cellules réticulaires, nous arrivons, par le calcul des moyennes, à trouver des survies après traitement d'importance croissante. Mais nous ne pouvons en tirer de conclusions et nous n'avons pas voulu en donner les chiffres, car les moyennes de ces cas sont par trop influencées par les valeurs extrêmes alors que si nous nous basions sur la valeur médiane nous obtiendrions certainement des chiffres tout à fait opposés.

F) PRONOSTIC EN FONCTION DE CERTAINS SIGNES CLINIQUES.

Les considérations que nous allons faire, à propos d'un nombre variable de cas, *ne concernent toujours que les cas décédés.*

1) LA PREMIERE MANIFESTATION APPARENTE.

Nous ne tiendrons compte que de la durée moyenne d'évolution de la maladie.

— Nous trouvons par exemple 42,7 mois, pour les 80 débuts par *adénopathies périphériques* ; nous n'avons pas fait le calcul suivant chaque localisation, cependant on attribue généralement une mauvaise réputation aux localisations multiples d'emblée, abdominales ou inguinales. Le petit nombre de ces cas ne nous a pas permis de tirer de conclusions. Cependant, l'examen clinique des ganglions périphériques peut avoir une certaine valeur ; de multiples *petits ganglions fibreux*, même localisés, sont un facteur de plus mauvais pronostic que la grosse masse cervicale, par exemple, plus sensible au traitement.

— Pour sept malades, dont le début s'est manifesté par du *prurit*, l'évolution moyenne a été de 41,7 mois ; il semblerait donc, à *première vue*, que le prurit n'est pas un facteur péjoratif ; cependant, on sait qu'il peut représenter le premier symptôme d'une récurrence, qu'il indique le plus souvent une forme de grand potentiel évolutif, ou que l'on doit tout mettre en œuvre pour rechercher l'existence d'une localisation profonde.

— Si nous considérons maintenant les 11 cas dont le début s'est traduit par une *atteinte de l'état général*, accompagnée de température

plus ou moins élevée, nous trouvons une durée moyenne d'évolution de 20,5 mois ; on peut donc dire que les formes fébriles d'emblée sont d'un pronostic mauvais ; mais il faut remarquer que sur ces 11 cas, nous avons 4 formes aiguës d'évolution rapide.

2) LE DEGRE D'EXTENSION DE LA MALADIE AVANT TOUT TRAITEMENT.

Considérons la durée moyenne d'évolution et la survie moyenne au premier traitement de 52 *malades non encore traités*, en fonction du stade (classification de PETERS) ; malheureusement nous ne pouvons pas tenir compte d'un seul cas au stade 1, mais pour les deux autres stades nous obtenons les chiffres suivants : (*Tableau VIII*)

Tableau VIII

Pronostic en fonction du stade avant tout traitement

	Stade II		Stade III	
	Peters	Nous-mêmes	Peters	Nous-mêmes
Cas	39	12	38	39
Durée moyenne	50 mois	55,6 mois	26 mois	24,4 mois
Survie moyenne	34 mois	49,5 mois	15 mois	14,6 mois

La différence entre la survie des stades II et III est vraiment trop importante pour qu'on ne puisse en tirer une conclusion. Répétons cependant que cette classification ne tient pas compte du potentiel évolutif et que d'authentiques « stade II » peuvent avoir une évolution subaiguë : c'est ainsi que sur 12 « stade II », deux malades ont évolué en moins d'un an, alors que sur 39 « stade III », deux ont dépassé 3 ans après le début du traitement.

3) LES DIVERSES LOCALISATIONS AU COURS DE L'EVOLUTION.

— a) La *participation médiastinale* a une incidence pronostique

certaine, car elle implique une plus haute malignité ; on connaît en effet les risques de compression et les risques d'envahissement pulmonaire ou pleural. Si nous considérons à nouveau le groupe de malades ayant présenté au premier examen une atteinte médiastinale, nous trouvons que, pour 24 malades décédés, la durée moyenne d'évolution a été de 33,8 mois ; de plus, nous pouvons faire quelques constatations en nous basant aussi sur la durée moyenne de la première rémission. En effet, celle-ci peut donner, comme nous le verrons, une idée assez exacte de la malignité et du rythme évolutif de la forme envisagée. Nous avons groupé, dans le *tableau IX*, la durée de la première rémission et la survie moyenne *des malades vivants et morts*, en fonction du type d'envahissement médiastinal.

Tableau IX

Incidence pronostique du type d'évolution médiastinale. Rôle du sexe.

Type**	1 ^{re} rémission	Survie moyenne au 1 ^{er} traitement	Hommes	Femmes
I-II				
Médiastin antérieur 48 %	28 mois	51 mois	32 %	55 %
III				
Hilaire 20 %	11 mois	18 mois	21 %	16 %
IV				
Total 30 %	9 mois	28 mois	47 %	29 %

On constate que, suivant la localisation dans le médiastin et suivant le type morphologique de l'atteinte ganglionnaire, le pronostic varie.

L'atteinte du hile seule ou associée est d'un très mauvais pronostic et dans le type III et IV, les résultats très éloignés dépassant 5 ans sont exceptionnels. La *localisation antérieure*, qu'elle affecte le mé-

** Nous renvoyons le lecteur au chapitre des manifestations médiastinales (CROIZAT, PAPILLON, KUENTZ et GOYON).

diastin supérieur ou le médiastin moyen, est par contre compatible avec une *survie éloignée*, voire même avec une guérison vraie ; elle se comporte comme une « variété plongeante » d'une adénopathie cervicale basse. Elle peut en avoir la relative bénignité et 3 de nos malades, dont le contexte histologique ne saurait être mis en doute, ont une survie sans récurrence de 8, 9 et 15 ans. D'autre part, la répartition des types d'envahissement médiastinal n'est pas la même *suivant le sexe*. Chez l'homme, le type III ou IV est fréquent (68 %) alors que les types I et II sont relativement rares (32 %). Chez la femme, au contraire, il y a 55 % de formes médiastinales antérieures, relativement moins malignes, contre 45 % de formes avec participation hilaire.

Ainsi, avec MM. CROIZAT, PAPILLON et GOYON, nous avons constaté que la participation médiastinale permet de retrouver, sur le plan symptomatique, un des éléments de moins haute gravité de la maladie de Hodgkin chez la femme.

— b) *L'atteinte pulmonaire* est classiquement d'un mauvais pronostic (JACKSON et PARKER). Cependant, certains auteurs, comme PONTIUS dans la thèse de GÉRARD, ont insisté sur la sensibilité des foyers parenchymateux au traitement ; l'évolution de la maladie n'est pas toujours très aggravée par de tels foyers. Pour notre part, 27 de nos malades ayant présenté une telle localisation, sont décédés en moyenne 11,5 mois après l'apparition radiologique de leurs foyers pulmonaires, et la durée moyenne de leur évolution a été de 42 mois. De même, FALCONNER et LÉONARD, PEIRCE et JACOX pensent que l'apparition de tels foyers n'est *pas un facteur très péjoratif*.

— c) *Les localisations osseuses* ne sont *pas d'un pronostic très sévère*, sauf dans les cas où elles donnent des complications neurologiques ; mais il faut toujours tenir compte de la solidarité ostéo-médullaire. Si nous considérons le moment de l'apparition de la lésion sur les clichés, nous constatons que 14 de nos malades sont décédés 9,5 mois après la découverte de telles localisations, ce qui semblerait être assez péjoratif ; mais nous avons déjà insisté sur la *latence* et le *retard des signes radiologiques* (4 ans dans un cas). D'autre part, notre maître GIRAUD suit, depuis 14 ans, une malade présentant des atteintes osseuses diverses ; elle est actuellement en bonne santé.

On connaît aussi l'action heureuse du traitement radiothérapique (Observations de LEHMANN). Nous avons déjà dit que l'aspect radiologique ne permettait pas de tirer une conclusion sur l'évolution probable et on ne peut donc attribuer aux manifestations osseuses la valeur d'un pronostic particulièrement défavorable.

— d) *Les adénopathies profondes* sont d'un pronostic plus fâcheux ; souvent *insoupçonnées* et donc non traitées, elles constituent des foyers continuant à évoluer ; elles sont responsables de l'apparition de prurit ou de température inexpliqués par le silence des lésions périphériques. En considérant 32 observations, où l'on a pu les soupçonner du fait de la clinique ou les affirmer par la palpation, le rétro-pneumo-péritoine ou l'intervention, le décès est survenu en moyenne 12 mois après leur découverte. De plus ces localisations profondes sont responsables de *troubles de compression* : ascite, œdème des membres inférieurs, *ictère* qui sont des signes de mauvais pronostic ; dans 6 cas, un ictère par compression a fait son apparition 1,8 mois, en moyenne, avant le décès.

— e) *La splénomégalie*. Au cours de l'évolution de leur maladie, 53 malades ont présenté une augmentation de volume de leur rate : nous trouvons, pour ce groupe, un délai de 16,5 mois avant le décès. Il semblerait donc, à première vue, que l'apparition d'une splénomégalie ne comporte pas un pronostic trop fâcheux ; nous avons d'ailleurs déjà parlé des formes splénomégaliques et de la fréquence de l'hypertrophie splénique au cours des formes d'évolution chronique. Il n'en reste pas moins que sa constatation peut modifier les indications thérapeutiques.

— f) *L'hépatomégalie* est d'un pronostic plus fâcheux puisque, chez 44 malades, l'apparition d'une hypertrophie hépatique plus ou moins importante, a précédé le décès de 12,2 mois. D'ailleurs, on sait avec quelles difficultés on arrive, par la thérapeutique, à obtenir une diminution du volume d'un gros foie hodgkinien.

— g) *Les Lésions cutanées*. Nous ne pouvons évidemment pas faire état de manifestations spécifiquement hodgkiniennes. Mais si nous considérons les 11 malades qui ont présenté des manifestations cutanées diverses, leur décès est survenu 32 mois environ après leur appa-

rition, alors que la durée moyenne d'évolution a été de 53 mois. Il semble donc que les manifestations cutanées, *non spécifiques*, ne représentent pas un signe de mauvais augure.

4) ASSOCIATION AVEC LA GROSSESSE.

Nous en avons déjà parlé longuement et on peut dire, avec la majorité des auteurs, mis à part les cas de découverte de la maladie au cours d'une grossesse, que la gestation *n'a pas*, en général, *une action aggravante* sur l'évolution de la granulomatose maligne. En effet, la survie moyenne au premier traitement des 20 femmes, ayant eu une ou plusieurs grossesses, est de 46,1 mois, et chez 10 de ces femmes, le décès n'est survenu que 38,6 mois après le premier accouchement.

5) LES SIGNES GENERAUX.

— Il faut insister sur l'importance de l'allure de la *courbe thermique*, surtout dans les formes communes. Nous n'avons pas voulu exprimer sa valeur pronostique par des chiffres et nous voulons souligner la nécessité de son observation, la fièvre restant *le meilleur guide*, à la fois pour poser l'indication et poursuivre la thérapeutique. Il en est de même pour l'état général, en suivant les variations du poids et de l'appétit.

— Rappelons la valeur de l'étude de la *sédimentation globulaire*, dont l'élévation serait, pour LAVEDAN, le premier symptôme d'une nouvelle poussée, et d'autre part, l'importance de la répétition des *cuti-réactions* au cours de l'évolution, le virage d'une réaction antérieurement négative, constituant un signe favorable après une série thérapeutique.

6) LA FORME EVOLUTIVE DE LA MALADIE.

On connaît les différents types évolutifs que peut prendre la maladie de Paltauf-Sternberg. Dans le *tableau X*, nous donnons la durée moyenne d'évolution et la survie moyenne des 110 *cas décédés*, suivant la rapidité de leur évolution.

Tableau X

Formes	Cas	Durée moyenne (1 ^{er} symptôme)	Survie moyenne (1 ^{er} traitement)
Aiguë	4	4 mois	quelques jours
Rapide	38	15,6 mois	10,6 mois
Chronique	48	40,3 mois	30,1 mois
Lente	17	78 mois	65,2 mois
Très lente	3	134 mois	103,6 mois

— 7) LA REMISSION SUCCEDANT AU PREMIER TRAITEMENT.

Elle constitue un *élément majeur du pronostic*, car elle permet d'avoir une idée sur le potentiel évolutif de chaque forme (JUSTIN-BESANÇON, MARCHAL, etc...).

— On doit, d'abord, apprécier *sa qualité* : par exemple, la persistance de masses ganglionnaires, d'une adénopathie médiastinale ou d'une splénomégalie, permettent d'augurer d'une rechute prochaine. On devra alors, savoir reprendre la thérapeutique en temps utile.

— Mais l'importance de *sa durée* est aussi à considérer dans l'établissement d'un pronostic. Nous avons déjà dit que dans 72 % de nos cas, la première rémission était inférieure à un an, dans 12 % seulement elle dépassait 2 ans, et dans 2,3 %, 6 ans.

Là encore, nous allons essayer d'établir une corrélation entre la survie au premier traitement et la durée de la première rémission par la construction d'un *diagramme* de points (Fig. n° 11)*. Dans cette étude, contrairement aux précédentes, le nombre des malades figurant dans notre représentation graphique est suffisant, et nous pouvons considérer 5 classes avec, dans chacune d'elle, un nombre satisfaisant d'observations.

On ne peut se baser, cependant, sur une appréciation visuelle de la *ligne de régression* en ligne brisée ; une application des calculs statistiques est indispensable dans ces conditions. Néanmoins, remarquons que les survies les plus brèves correspondent à des malades

* Nous ne considérons que les 110 cas décédés.

SURVIE EN MOIS A PARTIR
DU PREMIER TRAITEMENT

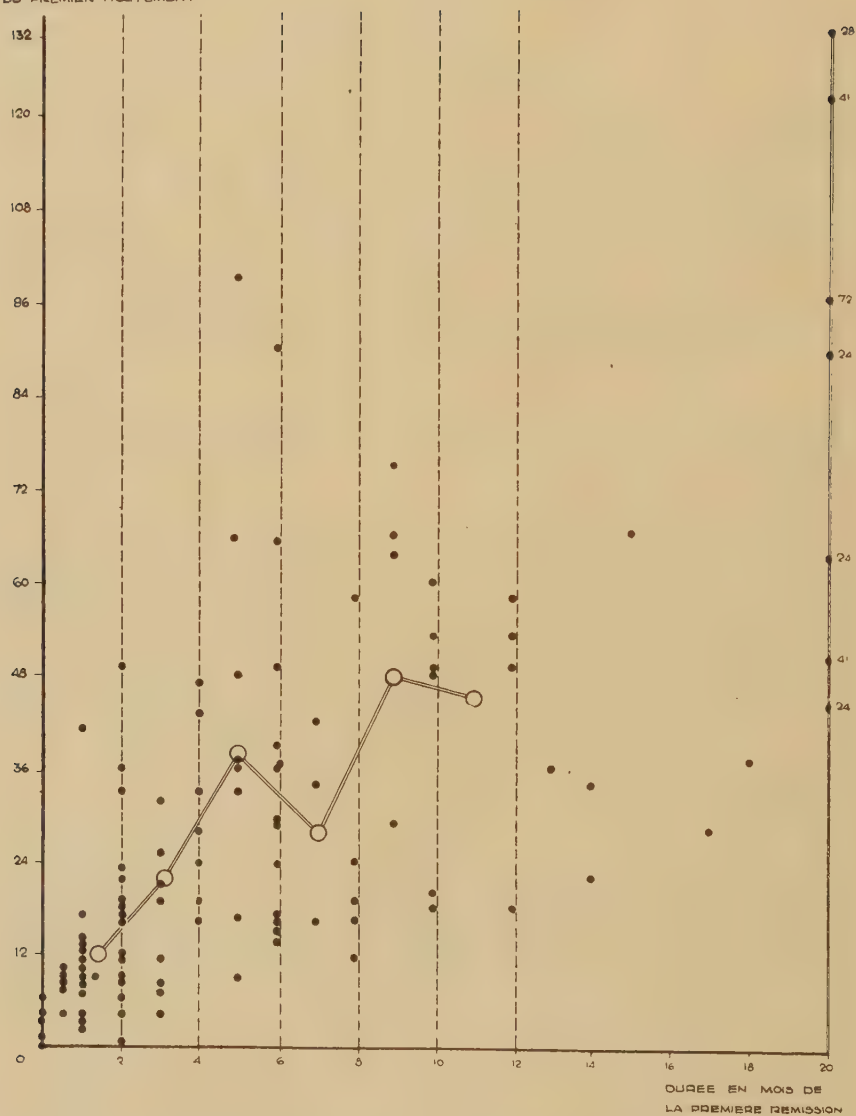


Fig. 11. — Survie en fonction de la première rémission.

dont la première rémission a été courte : ainsi, sur 27 *malades* dont la survie n'a pas dépassé 10 mois, 26 ont eu une rémission non supérieure à 3 mois et pour le 27^e, égale à 5 mois. Mais si, aux survies brèves, correspond une rémission courte, par contre, à des rémissions courtes correspond un certain nombre de survies relativement élevées : c'est ainsi que 15 malades, dont la rémission était inférieure à 6 mois, ont eu des survies allant de 2 à 4 ans.

Si bien que, d'après notre graphique, il est difficile, *a priori*, de se faire une idée de la survie possible à partir de la durée de la première rémission. Bien que dans l'ensemble, on ait grossièrement l'impression visuelle d'un certain *facteur favorable d'une rémission longue*, nous estimons qu'il est nécessaire de faire appel aux calculs statistiques pour préciser davantage. Mais il faut tenir compte des difficultés que nous avons rencontrées dans le calcul des rémissions d'après le texte des observations.

D'après la seule étude clinique, nous pouvons conclure que *la forme évolutive est en relation directe avec la durée de la rémission* : les formes lentes présentent toujours de longues rémissions.

Nous avons ainsi essayé d'établir un pronostic d'après les éléments fournis par la clinique et le laboratoire. Mais il est évident que ceci n'a que la valeur d'un *schéma*, et pour un cas donné, un pronostic ne peut être fait d'après les seuls chiffres fournis par une statistique. *Le sens clinique* doit intervenir pour apprécier, chez chaque malade, le « potentiel évolutif » de l'affection, d'autant que l'effet du traitement sera, en partie, fonction de la résistance de l'organisme.

CHAPITRE VIII

LES MOYENS THERAPEUTIQUES*

A part quelques rares cas exceptionnels, la maladie de Hodgkin n'est pas susceptible de guérir, mais l'arsenal thérapeutique s'est enrichi depuis quelques années ; ceci permet au médecin d'utiliser une gamme de moyens plus étendue et d'adapter ses efforts aux différents aspects que peut prendre une affection aussi polymorphe. En dehors des cas rares d'adénopathies localisées traitées par l'exérèse chirurgicale, la radiothérapie fut longtemps la seule thérapeutique palliative ; depuis 1949 en France, les substances radio-mimétiques ont permis, comme la radiothérapie, d'obtenir des rémissions prolongées. D'autres thérapeutiques, comme par exemple l'hormonothérapie, ne sont que des adjuvants.

I — LE TRAITEMENT CHIRURGICAL ET SES LIMITES.

Nous éliminons la chirurgie pratiquée pour des syndromes sans rapport avec la maladie de Hodgkin ou les interventions d'urgence pratiquées pour un syndrome abdominal aigu déterminé par l'existence d'adénopathies abdominales profondes.

a) L'EXÉRÈSE GANGLIONNAIRE.

— *L'exérèse d'un groupe ganglionnaire superficiel* unique, faite précocement représente une acquisition thérapeutique très intéressante. A la suite des longues survies observées par VIOLA, GALL, STORTI, TZANCK, BOUSSER, BÉRARD et FAVRE, BACKER et MANN, O'BRIENE

* Nous ne parlerons ici que des résultats concernant les 96 malades non traités avant leur entrée à l'Hôpital Edouard Herriot.

(survie de 19 ans), J. BERNARD a publié 9 cas opérés dont 3 ne présentent acuellement aucune récidence 15 ans, 12 ans et 10 ans après l'intervention. En 1950, DREYFUS pouvait rassembler 26 cas d'interventions portant sur des adénopathies ou des granulomes cutanés. Ces faits sont nettement en faveur du *début localisé* de la maladie (STORTI) et l'exérèse radicale pratiquée à un stade très précoce d'un « *ganglion récent, peu volumineux, unique* » (J. BERNARD) représentant la seule localisation, constituerait la thérapeutique idéale. Malheureusement ces conditions sont rarement rencontrées ; le stade local est en effet très vite dépassé du fait de l'extension généralement rapide du processus granulomateux ; le malade ne vient consulter que plus tard lorsqu'il est porteur d'adénopathies plurifocales. C'est ainsi que MEYER, aux Etats-Unis, sur 300 cas de maladie de Hodgkin, n'a jamais rencontré d'indication chirurgicale.

Cependant, si l'on est en présence d'une adénopathie isolée et suspecte, *un problème d'urgence* se pose surtout *chez le sujet jeune*. On doit, non pas instituer un traitement radiothérapique systématique qui représente une perte de temps, mais tout mettre en œuvre pour faire un diagnostic rapide ; selon DREYFUS, tout ganglion qui ne fait pas sa preuve au bout d'un mois, doit faire l'objet d'un examen histologique attentif. Ce délai sera encore réduit si la clinique et l'hématologie laissent le moindre doute. Ce diagnostic d'urgence sera précisé grâce à la ponction ganglionnaire qui, si elle donne un résultat concluant, permet de connaître, avant l'intervention, la nature hodgkinienne de l'adénopathie ; elle pourra ainsi guider le chirurgien (DREYFUS). Mais la cytologie, on l'a vu, peut être en défaut.

Avant de confier le malade au chirurgien, il faudra s'assurer de l'absence de toute autre localisation hodgkinienne superficielle ou profonde par un *examen clinique minutieux* : on saura attribuer une valeur symptomatique à de petits troubles de l'état général, à un fébricule vespéral, à un prurit discret, à une leucocytose modérée ou encore à une accélération de la sédimentation globulaire. On devra compléter l'examen par des clichés du thorax, du squelette, et par des stratigraphies avec rétro-pneumo-péritoine. Après avoir affirmé la limitation de la maladie, on pourra faire pratiquer l'*exérèse large* du ganglion, voire même un véritable curage cervical, en connaissant les difficultés de la chirurgie radicale. D'autre part, cette intervention sera toujours à faire, même lorsque le diagnostic n'est pas certain. En effet « il vaut mieux risquer l'exérèse d'un ganglion non

Hodgkinien que perdre un temps précieux en attendant l'arrivée de symptômes plus formels » (J. BERNARD). On pourra ainsi faire un geste diagnostique, avec des examens anatomo-pathologiques *de chaque ganglion enlevé*, et thérapeutique qui sera complété le plus rapidement possible par de la *radiothérapie localisée* (G. MARCHAL) et ne sera pas précédé d'une cure de moutarde à l'azote (JUSTIN-BESANÇON). L'appréciation de ces résultats chirurgicaux est très délicate, étant donné le polymorphisme évolutif de la maladie. Cependant l'augmentation de la durée moyenne de survie des cas opérés et les longues rémissions permettent de parler de guérison. Mais encore faut-il, d'une part, être assuré de la certitude de la nature histologique, et d'autre part, savoir limiter strictement les indications ; à ce propos, il faut faire remarquer que les meilleurs résultats sont observés pour les *localisations cervicales supérieures* (CRAVER), car pour les adénopathies cervicales inférieures, axillaires ou inguinales, on doit toujours se méfier d'une extension inapparente à d'autres groupes : ceci expliquerait les échecs. Cependant dans certains cas, si l'on n'obtient pas la guérison « même dans les formes régionales qui ont déjà gagné en profondeur, l'exérèse coupe, en quelque sorte, le mal à sa source et ralentit l'évolution (MARCHAL) ». Cet auteur présente ainsi deux cas où l'évolution a été *stabilisée* pendant plus de trois ans.

— Nous rapportons ainsi *trois observations* où un geste chirurgical incomplet ou répété ou encore, portant sur des adénopathies déjà régionales, a permis d'obtenir une stabilisation appréciable :

— dans le premier cas, il s'agissait d'une femme chez laquelle, au cours d'une thyroïdectomie, on pratiqua l'exérèse d'une adénopathie cervicale gauche Hodgkinienne ; onze mois après, nouvelle exérèse d'un ganglion sus-claviculaire gauche complétée par de la radiothérapie (3.000 r). La malade a mené ensuite une grossesse à terme : elle est en parfaite santé et ne présente actuellement aucune autre localisation, 3 ans après la deuxième exérèse.

— une deuxième femme subit une exérèse incomplète d'un ganglion cervical droit granulomateux, un mois après sa découverte. On complète par de la radiothérapie localisée en deux champs (5.600 r en tout). Un an et demi après, elle est en excellent état et ne présente aucune récurrence.

— la troisième observation concerne un enfant de six ans ; ce malade du D^r REVOL présentait des adénopathies cervicales et sus-

claviculaire gauches depuis environ une dizaine de mois. On en pratique alors l'exérèse partielle (ce qui en prouve la nature Hodgkinienne). Un curage cervical très large (Pr. DARGENT) est alors fait deux mois après ; on complète par l'association de radiothérapie (4.000 r en deux champs) et de moutarde à l'azote (cure de 8 milligrammes). Un an après, cet enfant est en parfaite santé, il suit normalement ses classes et l'examen clinique est entièrement négatif.

— Les exérèses pratiquées *dans les formes plurifocales* n'ont, en général pas apporté de résultats durables. Cependant après stabilisation complète d'un premier foyer par la thérapeutique, l'ablation d'un nouveau foyer isolé, *surtout axillaire*, peut permettre une nouvelle rémission prolongée. Le D' REVOL a ainsi fait enlever des ganglions axillaires chez deux de nos malades ayant déjà subi de la radiothérapie pour des adénopathies superficielles sus-claviculaires et axillaires et ayant récidivé dans un seul territoire axillaire après un délai de 2 ans ; dans un des deux cas, on a observé une rémission complète de plus de trois ans et demi. Devant ces résultats, deux autres de nos malades ont subi des *exérèses secondaires* suivies de radiothérapie ; l'une présente une rémission complète de plus de deux ans malgré une grosseur ; quant à l'autre, elle a été pratiquée récemment. Le recul de ces exérèses secondaires est encore un peu réduit pour conclure, mais il semble qu'il y a intérêt à faire courir cette chance au malade. On peut en rapprocher l'observation de GELIN qui concerne un malade traité depuis longtemps par radiothérapie et anti-mitotiques et chez lequel l'exérèse du ganglion le plus ancien fit régresser pendant un certain temps les autre adénopathies.

— De plus, chez des malades présentant une forme localisée traités par radiothérapie intensive, la présence d'un ganglion, sans caractères nets, dans un territoire voisin (axillaire par exemple), pose un problème thérapeutique : s'agit-il d'un ganglion banal ou d'un ganglion hodgkinien et doit-on entreprendre un traitement intensif à son niveau ? Il nous a paru qu'une *exérèse biopsique* pouvait aisément résoudre le problème et en cas de réponse histologique négative, éviter un traitement qui aurait été intempestif.

Malgré tout, les indications d'exérèse ganglionnaire sont très limitées. Mais le traitement chirurgical peut encore s'adresser à d'autres localisations *granulomateuses*.

b) LA CHIRURGIE DES AUTRES LOCALISATIONS.

— Nous avons déjà parlé de l'exérèse de *nodules cutanés* qui peuvent représenter exceptionnellement la première manifestation de la maladie et qui bien souvent sont en général multiples.

— Très rarement, nous l'avons vu, le début apparent de la maladie de Hodgkin peut être localisé au *tractus digestif*. Le plus souvent on intervient pour des signes de néoplasme gastrique ou intestinal et le diagnostic n'est affirmé qu'après l'examen histologique de la pièce opératoire, les lésions n'étant le plus souvent pas trop étendues pour interdire une intervention radicale. Celle-ci a été suivie dans certains cas de longues rémissions ; RICHARD, dans son étude des localisations gastro-duodénales primitives, rapporte sur 51 gastrectomies, 9 survies de plus de un an (14 ans dans l'observation de THOMSON et HOWELLS, 9 ans dans celle de THUNE). Mais encore faut-il être assuré du diagnostic histologique très difficile à faire au niveau des tuniques digestives ; cependant après intervention, il semble que l'affection puisse rester localisée longtemps et, pour BUFFARD comme pour d'autres auteurs, la diffusion terminale dans les formes digestives est restée l'exception. Par contre, pour certains, l'évolution serait plus fâcheuse, la généralisation se produisant habituellement plus ou moins rapidement ; d'autre part les lésions étant souvent multiples, étagées le long du tractus gastro-intestinal, les résultats de la chirurgie sont aléatoires.

Le problème du *traitement complémentaire* de la chirurgie est très débattu. Pour SUSSIG, on doit associer à l'exérèse un curage ganglionnaire systématique et compléter par de la *radiothérapie localisée* devant la réponse positive de l'examen anatomo-pathologique ; pour d'autres, la radiothérapie ne sera instituée que devant une récidive. Pour BUFFARD le traitement radiothérapique local succédera à l'exérèse à moins que celle-ci ne soit impossible. Dans ce cas, on irradiera en plus toutes les adénopathies latéro-aortiques. Pour CRAVER enfin, la radiothérapie est dangereuse et il lui préfère la moutarde à l'azote. Quoi qu'il en soit, des résultats intéressants sont observés et on peut parler réellement de succès chirurgical.

— *La splénectomie*, dans les formes splénomégaliqes plus ou moins isolées, est très discutée depuis la première indication posée par SINGER en 1936. Elle avait pour but de supprimer les troubles de compression dus à une rate volumineuse.

Exceptionnellement l'intervention peut révéler la nature d'une tumeur splénique apparemment solitaire et stabiliser le processus (obs. de RIMBAUD et Coll.). Récemment SYKES et Collaborateurs ont fait une *étude critique* de la splénectomie au cours de la maladie de Paltauf-Sternberg ; dans les anémies hémolytiques acquises révélatrices (obs. de LANGERON) ou secondaires à une granulomatose traitée, on peut ainsi tenter d'arrêter l'érythrolyse splénique ; telle est aussi l'opinion de MEYER alors que CRAVER, insistant sur la gravité de la splénectomie dans les syndromes agranulocytaires ou d'anémie sévère, préfère l'association Cortisone et A.C.T.H. De plus, SYKES pose aussi l'indication dans les purpuras thrombocytopéniques qui peuvent, parfois, révéler le début d'une granulomatose et céder à la splénectomie (obs. de PARAF et coll.). Cependant pour MARCHAL, dans tous les cas, « *l'intervention est inutile et elle expose à des risques immédiats* ».

Pour notre part, le problème de la splénectomie ne s'est jamais posé et nous n'avons jamais observé de maladie de Hodgkin révélée par une anémie hémolytique ou par un purpura thrombocytopénique.

— Grâce aux progrès de la chirurgie thoracique, on pourrait aussi envisager une indication chirurgicale dans les *formes médiastinales primitives très localisées*. Devant une telle localisation, le traitement radiothérapique d'épreuve peut être une perte de temps précieux et peut induire en erreur. La thoracotomie précoce, si elle montre le plus souvent des lésions beaucoup plus importantes que les clichés ne le laissent supposer, permettra de toute façon une biopsie. Mais il est probable que, dans l'avenir on puisse espérer un résultat plus satisfaisant pour le malade. Une intervention éventuellement curatrice peut être envisagée pour une localisation primitive isolée et très localisée, sans doute exceptionnelle (J. BERNARD et G. MARCHAL). De toute façon, un traitement radiothérapique complémentaire sera institué ; SAUVAGE et ses collaborateurs, sur trois exérèses incomplètes traitées par une irradiation intensive, rapporte un cas avec un recul de trois ans. SALZMANN, sur cinq thoracotomies portant sur des localisations médiastinales antérieures, rapporte un cas, traité aussi par radiothérapie, qui ne présenterait pas de récurrence 17 ans après ; par contre, 2 malades, non traités par radiothérapie complémentaire, ont récidivé un an et demi après l'intervention. Pour notre part, nous rappelons l'observation d'une femme dont la localisation médiastinale fut découverte lors d'une visite pré-natale ; la thoracotomie ayant montré des lésions

inextirpables, elle subit un traitement radiothérapique intense ; après l'accouchement il n'y eut pas de récive ; elle est actuellement toujours en vie, n'ayant subi aucun traitement depuis deux ans.

— *Dans les compressions médullaires* par tumeur de l'espace épidual, l'ablation de celle-ci (de même que la simple laminectomie) peut permettre d'observer des résultats intéressants. Dans six cas où la radiothérapie compléta la laminectomie, SMITH et STENSTROM ont obtenu des résultats très satisfaisants. Dans une de nos observations, à début paraplégique, ce traitement combiné, associé à une série de moutarde, a permis de supprimer les douleurs radiculaires, d'améliorer les signes de spasticité pendant plus de dix mois ; dans un autre cas l'amélioration fut de plus courte durée (trois mois).

— La chirurgie peut encore, mais plus exceptionnellement, être utilisée dans deux localisations. Tout d'abord au cours de l'atteinte nodulaire isolée primitive de la *glande mammaire* ; l'amputation, associée ou non, suivant les auteurs, au curage axillaire, a permis à CRAVER et HERMANN d'observer dans cinq cas une survie moyenne de quatre ans et un mois ; la malade de BERTRAND et LATAIX était en parfaite santé vingt-sept mois après l'intervention.

Enfin on peut supposer que l'ablation d'une *localisation amygdalienne primitive*, exceptionnellement isolée, pourrait aussi donner un résultat satisfaisant.

Nous avons développé un peu longuement ce chapitre du traitement chirurgical parce qu'il constitue un espoir auquel on se rattachera dans une maladie qui n'apporte guère de satisfactions par ailleurs. La chirurgie a encore des indications très restreintes mais elle possède cependant à son actif un petit nombre de succès.

II. — LES AGENTS PHYSIQUES

I. — LA RADIOTHERAPIE

— HISTORIQUE.

Depuis les premières publications expérimentales sur le tissu lymphoïde de PUSEY, SENN et WILLIAMS (1902-1903), le traitement radiothérapique de la lymphogranulomatose maligne a fait l'objet de nombreux travaux, tant en France qu'à l'étranger. Citons les publications de DESJARDINS et FORD, en 1923, de HOLTHUSEN en 1926, d'AUBERTIN, THOYER-ROZAT et LÉVY, en 1930.

A la suite de TESCHENDORFF, dès 1932, MARCHAL et MALLET ont codifié les modalités d'application et perfectionné la technique de la téléradiothérapie totale. La même année, CHEVALLIER et J. BERNARD publient leur monographie ; GILBERT et SLUYS énoncent, au 32^e congrès français de médecine, les grands principes de la radiothérapie localisée, principes qui avaient déjà fait, en 1928, le sujet de la thèse de BABAIANTZ. Les diverses techniques se sont progressivement individualisées et des statistiques de plus en plus nombreuses ont été présentées : aux Etats-Unis, par EVANS et LEUCUTIA, SLAUGHTER, MEDINGER et CRAVER, JACKSON et PARKER ; en Europe, par LUDIN, VOGT, DIECKER, COTTENOT, HERVÉ, et à Lyon par PONTIUS et GIRAUD. La radiothérapie intensive a pris progressivement droit de cité dans le traitement des formes localisées. Ainsi le chapitre radiothérapique, simple il y a une quinzaine d'années, s'est peu à peu compliqué du fait de la multiplication des techniques et du développement de la chimiothérapie apparue en 1949.

Véra PETERS, en 1950, présente une classification en stades des différentes formes, classification reprise et modifiée en 1951 lors du symposium anglais sur les réticuloses (BODEN, HILTON, LEVITT). Lors d'un symposium français, en 1953, GILBERT, LAMARQUE et BÉTOULIÈRES, LEHMANN, DEVOIS et DECKER exposent leurs résultats respectifs.

Plus récemment encore, de nombreux travaux anglo-saxons ont relaté les succès obtenus par les irradiations.

— PRINCIPES GENERAUX DE L'IRRADIATION.

— A) LA BASE du traitement repose sur l'action des rayons X sur le tissu lymphogranulomateux. Ce tissu participe à la *radiosensibilité* de tous les tissus lymphoïdes, mais son polymorphisme explique que la vulnérabilité du tissu hodgkinien, à l'égard des radiations ionisantes, soit variable et habituellement inférieure à celle des tissus lymphoïdes normaux ou hyperplasiés ou des tissus lymphosarcomateux.

Si certains ganglions hodgkiniens sont très influencés par l'irradiation, d'autres le sont beaucoup moins et certains même peuvent être totalement radiorésistants d'emblée. Cette grande diversité des réactions s'explique, en partie, par le critère des différentes formes histologiques. L'effet de l'irradiation, lorsqu'elle est suffisamment intensive, aboutira à un dépeuplement du foyer hodgkinien, à la stérilisation de celui-ci, de sorte que l'on peut parfois, (bien que cette notion ne soit pas admise par tous), parler de radio-curabilité, c'est-à-dire de guérison théorique de l'affection.

— B) LE BUT du traitement n'est pas la recherche d'un résultat immédiat spectaculaire, mais de courte durée, sur les diverses manifestations de la maladie, mais celle de « rémissions prolongées, équivalentes à des guérisons cliniques, rémissions renouvelables à l'apparition des récidives » (GILBERT). Mais le polymorphisme de la granulomatose ne permet pas d'adopter une méthode standard et il faut étudier les conditions théoriques et pratiques de l'irradiation.

— I) CONDITIONS THÉORIQUES DU TRAITEMENT.

Elles sont fonction de différents facteurs :

— a) Les facteurs *histologiques* :

Les formes purement cellulaires, c'est-à-dire les formes granulomateuses et pauvres en cellules réticulaires, seraient pour certains, plus radiosensibles ; d'autre part, comme JACKSON et PARKER l'ont fait remarquer, seul le sarcome-hodgkini témoigne d'une grande résistance, même s'il s'agit d'une lésion très localisée. Mais divers aspects histologiques peuvent se rencontrer chez le même sujet et il est en outre bien certain que, pour une même forme histologique, la radiosensibilité est variable. Enfin, l'étude histologique des foyers granulomateux irradiés a montré l'évolution de ceux-ci soit vers la nécrose et la cytolyse, soit vers la sclérose : ce dernier processus tend seulement à s'opposer à l'extension de la maladie en réduisant les foyers qui en sont le siège.

— b) Les facteurs *cliniques* :

— 1) *L'aspect macroscopique* des ganglions peut déjà, au premier examen, donner un aperçu de la radiosensibilité. Il faut, en effet, opposer le ganglion volumineux, rénitent, frais, développé rapidement, qui, en principe, implique un effet favorable de la radiothérapie, aux petits ganglions durs, roulant sous le doigt, scléreux, multiples, non conglomérés, qui seront peu ou pas influencés. Entre ces deux extrêmes, il existe des intermédiaires pour lesquels il sera difficile de prévoir l'effet focal de l'irradiation. De même, lorsque les ganglions sont profondément situés et qu'il est impossible d'en apprécier la consistance exacte, l'effet de l'irradiation n'est pas toujours prévisible.

— 2) La radiosensibilité est aussi variable suivant la localisation *viscérale*. L'existence d'un foyer hodgkinien au sein d'un organe non lymphoïde (os, poumon, par exemple), modifie singulièrement la radiosensibilité et, du même coup, les possibilités de stérilisation locale.

— 3) Le *volume* : il peut paraître vain de parler de volume dans une affection de système. Néanmoins, les faits cliniques montrent que, parfois, au début, l'affection paraît se localiser à un petit nombre de ganglions. Le radiothérapeute doit alors chercher à individualiser le volume du tissu hodgkinien à irradier, d'où dépendront les possibilités de stérilisation locale. Ici, on retrouve une règle valable en carcinologie, à savoir que le pouvoir de restauration du tissu sain diminue à mesure que le volume de tissu, soumis à l'irradiation, augmente.

II — CONDITIONS PRATIQUES DU TRAITEMENT

Le traitement radiothérapique de la maladie de Hodgkin implique une collaboration étroite avec l'hématologiste et une grande expérience de la part du radiothérapeute. Le caractère protéiforme de cette affection en fait une série de cas d'espèce auxquels doit *s'adapter* une technique très souple et une surveillance clinique de tous les jours. La première préoccupation du radiothérapeute doit être, dans la mesure du possible, de jauger l'évolutivité de la maladie et de faire le *bilan* clinique et radiologique des foyers hodgkiniens dont on dressera la cartographie. De ces deux données dépendent :

— a) Le *but éloigné* du traitement qui sera à visées palliatives dans les formes diffusantes, à visées curatives dans les formes circonscrites.

— b) Le *plan de traitement* qui sera *adapté* aux conditions cliniques, présentées par chaque malade, à chaque moment de l'évolution de sa maladie ; ce plan pourra varier aussi, selon les nécessités d'ordre pratique ; il ne faudra pas non plus négliger l'aspect psychologique du traitement mis en œuvre et on doit insister auprès du malade sur la nécessité d'une thérapeutique poursuivie régulièrement pendant un temps assez long.

Ces considérations sur la difficulté d'une irradiation satisfaisante expliquent la multiplicité des techniques conçues et proposées, suivant les cas, par les différents auteurs.

— LES DIFFERENTES TECHNIQUES.

A) LA TELEROENTGENTHERAPIE TOTALE

Instaurée, puis abandonnée par TESCHENDORFF, elle est moins employée actuellement, surtout depuis l'apparition de la moutarde à l'azote et de ses dérivés. Cependant, MARCHAL et MALLET continuent à l'utiliser avec succès, surtout en association avec la radiothérapie locale.

Par une irradiation homogène à petites doses, elle atteint tous les foyers ; d'autre part, elle permet d'étendre les bienfaits du rayonnement aux zones saines, dans un véritable but prophylactique. Mais les réactions générales qu'elle entraîne nécessitent une mise en surveillance dans des centres spécialisés, assurant la réalisation d'une technique minutieuse sous contrôle hématologique.

— 1) En principe, l'ampoule est placée à 3 m. 40 du sujet et l'irradiation porte successivement sur les faces antérieures et postérieures du corps. Suivant les auteurs, la dose-séance varie de 6 à 20 r. ; mais elle doit rester très faible et rigoureusement mesurée. MARCHAL et MALLET préconisent 5 à 10 r. lors des premières séances, puis 15 à 20 r. au maximum, dose-seuil que l'on ne doit jamais dépasser. Le rythme des séances est de 2 à 3 par semaine ; le total varie entre 10 et 20 séances. Du fait des dangers hématologiques, le traitement ne doit être entrepris que chez des malades dont le chiffre des hématies dépasse 4 millions ; quelques transfusions sanguines suffisent à la reglobulisation, au début ou au cours du traitement ; une numération sera exigée avant chaque séance et le traitement sera interrompu à la moindre alerte.

— 2) Du fait de l'impossibilité de mettre l'ampoule aussi loin, l'anticathode est placée à 1 m. 70 ou 2 m. ; on irradie le tronc ou successivement un champ supérieur, thoracique, et un champ inférieur, abdominal. Les irradiations se font aussi alternativement sur les faces

antérieures et postérieures du corps, les doses peuvent être portées jusqu'à 50 r. au maximum par séance.

— 3) L'irradiation peut encore porter sur *tout le tronc*, y compris les régions cervicales et inguinales, avec des doses de 30 r-séance jusqu'à un total de 300 r. (CHAOUL et LANGE, MÉDINGER et CRAVER).

B) TECHNIQUE DE SLUYS

Pour réaliser l'irradiation du corps en entier, à moindre risque, SLUYS, en 1932, a préconisé l'emploi de vastes champs séparés, sans distinction entre les zones lésées et les zones saines. L'irradiation est pratiquée à 40 cm. au moins de la surface du corps, par 12 à 14 portes d'entrée antérieures et postérieures, de dimensions 25×25 . Chaque champ est irradié tous les deux jours et reçoit 150 r. ; la dose totale par champ est de 500 à 800 r. On réalise ainsi, une sorte de « bains de rayons », en faisant 4 tours complets, ce qui permet de distribuer 2.000 r. en tout par champ, mais avec un étalement très important (5 à 10 semaines) pour éviter les réactions générales. Cette technique est actuellement abandonnée.

C) LA RADIOTHERAPIE REGIONALE

OU METHODE DES GRANDS CHAMPS

— Méthode intermédiaire entre la téléradiothérapie et la radiothérapie locale, elle est utilisée, par certains auteurs, dans les formes médiastinales ou dans les cas d'association si fréquents d'adénopathies sus-claviculaires, axillaires et médiastinales hautes : grâce à elle, on peut attaquer à doses assez fortes (50 à 100 r.) à 60 ou 80 cm environ. Les champs ont 25 cm de côté et englobent le cou et la moitié supérieure du thorax. Le rythme est de 3 séances par semaine, pour une partie tantôt antérieure, tantôt postérieure, et on donne une dose totale de 1.200 r. environ.

— De cette technique des grands champs, on peut rapprocher celle de Levitt (Symposium anglais de 1951), qui propose l'emploi, dans les formes régionales, de véritables « bains de rayons » : ce terme de « bains » doit être, à son avis, réservé uniquement à un traitement permettant une irradiation très homogène d'une certaine partie de la surface du corps. Du fait du groupement des localisations, tout au moins pendant un certain temps de l'évolution, LEVITT irradie, suivant les cas, soit la région thoracique, soit la région épigastrique, soit la région pelvienne.

Par exemple, pour une localisation sus-claviculaire, axillaire et médiastinale, on utilise 4 portes d'entrée (20×20 , ou 24×24), 2 antérieures et 2 postérieures ; suivant la technique des feux croisés, on donne 1.000 r. sur chaque champ en l'espace d'un mois : l'étude des courbes isodoses montre une distribution très homogène : la localisation profonde reçoit environ 2.000 à 2.500 r. Le traitement est bien supporté dans la mesure où les précautions habituelles sont respectées.

D) ASSOCIATION DE TELERADIOTHERAPIE ET DE RADIOTHERAPIE LOCALE

— Pour MARCHAL et MALLET, la combinaison ou la succession de ces deux méthodes apparaît nécessaire dans la plupart des cas. La radiothérapie locale peut réaliser un véritable traitement complémentaire des masses ganglionnaires qui n'auraient pas été influencées par l'irradiation totale. Au contraire, la téléradiothérapie totale peut être utilisée à la fin d'une série localisée, alors que certains signes généraux persistent (température, prurit). Pour MARCHAL, ce traitement mixte a amélioré, dans de grandes proportions, la qualité et la durée des rémissions.

— TESCHENDORFF, après un traitement local, pratique actuellement une irradiation, à 1 m. 60, sur le tronc, divisé en 4 champs, avec protection de la rate et des organes génitaux. Les doses-séance sont de 25 à 50 r. jusqu'à une dose totale de 1.000 r. Lors des récidives, il emploie la radiothérapie locale.

E) LA RADIOTHERAPIE LOCALE PAR CHAMPS SEPARES OU RADIOTHERAPIE SEGMENTAIRE LOCALISEE

LE TRAITEMENT D'ATTAQUE.

La radiothérapie locale représente le traitement classique de la maladie, adopté par la majorité des auteurs avec succès.

— Cependant, tous ne sont pas d'accord sur les *modalités d'application* : certains, comme KRUCHEN, RATKOCZY, O'BRIENE, VORHOEVE, n'irradient que les seules localisations cliniques ; BOWING, DESJARDINS, GILBERT préfèrent une irradiation large des régions atteintes et des régions suspectes d'envahissement, afin d'éviter, dans la mesure du possible, une récurrence locale ou dans le voisinage.

— L'*irradiation pénétrante* est employée le plus souvent sous 180 à 200 Kv avec une infiltration de 5 ou 10/10 de millimètre de Cu, doublée de 1 millimètre d'Al. afin d'obtenir un rayonnement homogène. La distance focus-peau est de 40 à 50 centimètres, suivant la profondeur de la localisation ; seul, DESJARDINS reste fidèle à la radiothérapie semi-pénétrante sous 130 à 140 Kv, tout au moins au début. A l'opposé, aux Etats-Unis, à la suite de JACKSON et PARKER, HEALY et ses collaborateurs préfèrent les méthodes de *super-voltage* (1.000 Kv), qui comporteraient moins de risques cutanés et permettraient, au cours d'une série réduite de séances, de distribuer une dose totale en profondeur plus importante ; ils obtiennent ainsi des résultats intéressants.

— La question des *doses* divise encore les radiothérapeutes : les avis sont partagés entre l'emploi de doses modérées ou celui de doses massives :

— A) Les doses MODÉRÉES :

Elles sont utilisées par DESJARDINS, par MARCHAL et MALLET, FISSENEWERT, entre autres ; la dose-séance est de 150 r. au maximum, avec un total compris entre 1.500 et 2.000 r.. Il est bien certain que le traitement est mieux toléré ; les accidents hématologiques et les accidents cutanés sont évités. On a pu faire à cette technique

le grief de ne pas éviter la récurrence locale, mais elle garde toute sa valeur dans les cas où de grandes surfaces doivent être irradiées.

— B) *Les doses MASSIVES :*

Nous décrivons plus longuement cette technique préconisée depuis de nombreuses années par CHEVALLIER et J. BERNARD, FINZI, GILBERT, puis par JUSTIN-BESANÇON et par LEHMANN. Elle est adoptée par la majorité des Ecoles anglo-saxonnes (MERNER, CRAVER, HILTON, MULLER) ; seul, DICKER, en Allemagne, la rend responsable des généralisations.

— 1°) On peut vraiment parler de DOSE ANTI-TUMORALE, ce qui oppose cette dernière technique à toutes celles que nous venons de décrire. En effet, les premières sont essentiellement à visées palliatives : leur but est de réserver l'avenir, afin de pouvoir envisager la reprise du traitement local, lors des récurrences. Par l'emploi des doses massives, au contraire, on vise à la stérilisation locale. On cherche à distribuer dans le « volume tumoral » du tissu granulomateux une dose de stérilisation, sans que l'état général et sanguin du malade en soient compromis ; comme il n'y a pas de seuil de stérilisation, seules des doses fortes peuvent arriver à ce résultat ; malheureusement, nous l'avons déjà dit, il existe des formes peu radiosensibles, et cette méthode n'est réalisable que si le « volume hodgkinien » est suffisamment restreint.

C'est pourquoi, répétons-le, le traitement doit être adapté et doit obéir à un principe fondamental (GILBERT) : faire l'effort maximum dans un seul et premier traitement pour détruire les lésions granulomateuses. La réalisation de ce principe est subordonnée à certaines règles énoncées par GILBERT.

.== Pour éviter de nuire à la défense de l'organisme, les irradiations sont fractionnées, simples et quotidiennes. On pourra, du fait des conditions générales ou de l'extension de la maladie, envisager un traitement en deux échelons avec 2 ou 3 semaines d'intervalle. L'ordre des irradiations variera suivant les cas ; de toute façon, on établira un tour de rotation jusqu'à l'administration de la dose totale à chacune des portes d'entrée. En général, deux champs, par jour, sont irradiés, à la dose de 200 r. chacun.

.== La dose optima est variable avec chaque malade, mais la dose incidente par séance et par champ sera de 200 à 250 r. à la

peau ; elle sera moins importante lors des premières séances (100 à 150 r.), surtout lorsque l'état général est déficient ou les adénopathies trop volumineuses.

.== La dose *incidente totale par champ* est très variable suivant les auteurs : elle oscille entre 3 et 5.000 r.

.== Quant à la dose *profonde totale minima* à distribuer par foyer, elle est, pour GILBERT, « de 500 r. pour une forme très radio-sensible prise au début » ; elle sera augmentée suivant les conditions cliniques, hématologiques, et suivant la tolérance des plans cutanés. Il serait fastidieux d'exposer l'avis des différents auteurs : pour fixer un ordre d'idée, nous rappelons que LEHMANN, dans les formes ganglionnaires profondes ou les formes médiastinales, distribue 3.000 à 3.500 r.-foyer, en 20 à 25 jours, après désensibilisation de l'organisme et de la peau : d'après lui, il vaut mieux risquer les radio-lésions cutanées ou pulmonaires que la récurrence « in situ ». Mais il faut éviter, cependant, de donner des doses trop fortes qui compromettent le traitement ultérieur des récurrences ou trop faibles, qui appellent ces récurrences.

. — 2°) Cette dose doit être donnée au foyer granulomateux suivant un ÉTALEMENT judicieux qui est de l'ordre de 5 à 6 semaines en tout. Il sera conditionné par les réponses cliniques et hématologiques.

— 3° LES CHAMPS englobent largement les foyers cliniquement ou radiologiquement décelables. GILBERT conseille, si l'on se trouve devant une forme régionale (cervico-axillaire unilatérale, par exemple), l'irradiation *symétrique* de ces régions, l'expérience clinique lui ayant montré que ces réseaux lymphatiques sont souvent atteints, histologiquement parlant tout au moins. De toute façon, la surface de la porte d'entrée ne doit pas dépasser 150 à 200 centimètres carrés.

Leur topographie variera en fonction des localisations qui nécessiteront, chaque fois, une adaptation de la technique.

a) Les localisations *ganglionnaires superficielles* ne posent, en général, pas de problèmes ; on pourra cependant être amené, du fait de la sensibilité cutanée, et d'une réaction d'épidermite, précoce et intense, au niveau d'un champ cervico-sus-claviculaire, à utiliser une porte d'entrée postérieure, mais de moins bon rendement ; il en est de même pour une irradiation axillaire directe intensive qui nécessite parfois deux autres portes d'entrée : antérieure et postérieure.

b) Mais il en est tout autrement pour les *localisations profondes* :

— Le traitement radiothérapique des *adénopathies médiastinales* présente de réelles difficultés du fait de l'incertitude qui plane souvent sur l'intégrité anatomique du médiastin. Sans souscrire à l'irradiation systématique du médiastin discutée par LEVITT, notre Maître M. PAPILLON est d'avis d'entreprendre cette radiothérapie au moindre signe clinique ou radiologique de suspicion, tout au moins dans les cas où on a la certitude histologique de leur nature hodgkinienne. D'autre part, la radiosensibilité des localisations médiastinales n'est pas uniforme. D'une manière générale, les adénopathies de localisation antérieure (types I et II) sont susceptibles de régression complète du fait peut-être de leur topographie relativement superficielle et, peut-être aussi, d'une radiosensibilité intrinsèque plus grande. Par contre, les *localisations bilaires sont plus radiorésistantes* et il n'est pas rare, en fin de traitement, de découvrir sur le tomodiagramme, la persistance de quelques petits nodules lymphatiques qui pourront être l'amorce de récurrence. D'autre part, ces adénopathies thoraciques peuvent entraîner des troubles de compression, notamment bronchiques ; dans ces cas, les rayons X, utilisés aux doses habituelles, risquent, tout au moins lors des premières séances, d'aggraver encore les troubles du fait de phénomènes œdémateux bronchiques. Cette participation médiastinale implique, de toute façon, un effort thérapeutique maximum de la part du radiothérapeute qui devra résoudre un véritable problème carcinologique d'irradiation profonde, à la dose de 3.000 r. environ, en tenant compte du rendement en profondeur. Ce problème avait fait l'objet, à Lyon, des travaux de M. PONTIUS et de ses élèves, PIANTE, QUISEFIT et GÉRARD. Les premières séances sont de 50 à 75 r. sur deux ou quatre champs de 10×15 , ou mieux 8×10 ; on augmentera les doses jusqu'à 150 à 200 r.-séance. Mais la surface de la porte d'entrée devra toujours être *plus grande que l'image radiologique* et, dans les cas d'adénopathie unilatérale, devra toujours *largement dépasser la ligne médiane*. De toute façon, l'étalement sera assez important.

Les formes *pulmonaires* et les formes *pleurales* sont encore plus difficiles à traiter.

Actuellement, la technique s'est adaptée au traitement de toutes ces localisations, grâce à la *cyclothérapie* ou à la *radiothérapie pendu-*

laire, techniques s'inspirant au maximum des principes d'irradiation par feux croisés. Elles permettent de ménager, au maximum, les plans cutanés et de concentrer la dose optima au niveau de la masse médiastinale elle-même : ceci est rendu possible par la rotation du malade autour de l'ampoule, située à 60 cm de distance environ, ou par l'oscillation régulière du foyer autour du malade. On a ainsi une variation régulière de l'incidence des rayons. La dose en profondeur est de 150 r. ou plus, par séance, distribuée en 20 minutes environ.

— Cette méthode a été employée, dès 1945, par BICHEL, dans le traitement des *localisations œsophagiennes*.

— *Les adénopathies abdominales ou rétropéritonéales*, suspectées devant la persistance de la température et du prurit, ou devant l'augmentation du nombre des leucocytes et des polynucléaires (malgré un résultat parfait au niveau des localisations apparentes), ou affirmées par les pneumostratigraphies, nécessitent une irradiation par champs antérieurs sus ou sous-ombilicaux ou mieux par des *champs postérieurs* paravertébraux : ce dernier mode d'irradiation est, en effet, bien mieux toléré et bien mieux accepté par le malade. Mais, lors de cette irradiation, comme DESJARDINS l'a fait remarquer, il faudra encore plus s'attacher à la surveillance de la diminution des leucocytes.

— On pourra être amené à irradier la *rate* ou le *foie*, pour agir sur une fièvre ou un prurit rebelles. Ainsi Ch.-M. GROS, donne sur un champ de 20×25 , une dose totale de 500 r. assez étalée ; MAISSA et LESENDE, 300 à 450 r. en trois applications espacées de 10 jours. D'autres, comme BAUER, par des séances de 150 à 200 r. sur 2 ou 3 champs, arrivent à une dose de 1.500 à 2.000 r.

— Pour les *lésions osseuses localisées*, les champs doivent déborder largement les limites des lésions visibles radiologiquement et la dose incidente totale doit atteindre 3.000 r. (UHLINGER, LAMARQUE, LEHMANN). Du fait de la précession importante des signes cliniques sur les signes radiologiques, comme d'autres auteurs, notre Maître M. GIRAUD est d'avis d'irradier *systématiquement* toute localisation douloureuse, même s'il n'existe encore aucune traduction visible sur le cliché.

D'autre part, lorsque les lésions osseuses sont responsables de troubles neurologiques, des doses plus élevées seront nécessaires ;

le traitement peut d'ailleurs être instauré après laminectomie décompressive.

— Enfin, dans les cas d'*hypertrophie mammaire* par blocage lymphatique, on irradiera les territoires ganglionnaires responsables de la compression (axillaires antérieurs ou sous-claviculaires).

De toute façon, ce traitement d'attaque *ne doit pas être interrompu* et on ne doit pas se fier à la disparition des manifestations cliniques et radiologiques, pour décider d'arrêter les séances, en estimant le résultat acquis. On ne doit pas hésiter à poursuivre, même si l'examen est entièrement négatif, ce qui est souvent, pour le malade, difficilement compréhensible.

SURVEILLANCE ET REPRISE DU TRAITEMENT.

— 1) Pendant toute la durée du traitement, et surtout s'il est conduit de manière ambulatoire, la surveillance du malade doit être attentive et exige la *collaboration étroite* du radiothérapeute et de l'hématologiste. Le plan d'irradiation, établi en commun, saura tenir compte de la résistance générale du sujet, de la tolérance des plans cutanés, et de l'état sanguin ; ce plan sera modifié au fur et à mesure des constatations de l'examen au cours de l'évolution, l'étude de la *courbe thermique* et celle de l'évolution du *prurit* sera un guide précieux.

La *surveillance hématologique* est la plus importante à exercer, avec un examen au moins hebdomadaire ; la constatation d'une leucopénie à 2.500 contre-indique en principe la mise en train ou la continuation de la radiothérapie ; d'autre part on doit savoir que la chute globulaire ne se manifeste qu'après un certain temps de latence, après le début du traitement.

On surveillera, d'autre part, l'apparition de complications locales ou *générales*.

— 2) Les *traitements prophylactiques*, ou « d'entretien », préconisés en 1930 par AUBERTIN, THOYER-ROZAT, R. LÉVY, sont déconseillés par beaucoup. Cependant LEVITT, HYNES et FRELICK en restent partisans ; de même V. PETERS constate en 1950 une amélioration des résultats par cette méthode. Elle a, pour GILBERT, non seulement l'inconvénient d'être faite au hasard, mais elle présente des risques

hématologiques ; d'autre part, elle pourrait créer prématurément un état de radio-résistance.

Il vaut mieux insister auprès du malade sur la nécessité de *contrôles* cliniques et radiologiques *périodiques et fréquents*. Dans quelques rares cas, on aura la satisfaction d'observer la stabilisation de l'affection, laissant entrevoir une forme radio-curable. Mais après une rémission plus ou moins importante, sur la valeur pronostique de laquelle nous avons déjà insisté, la récurrence pourra être dépitée à son début. *A ce moment-là seulement, on sera en droit de reprendre l'irradiation.*

— 3) Il s'agit d'ailleurs rarement d'une *récurrence in situ*, sauf dans les cas où le traitement n'a pu être appliqué de manière correcte : il vaut mieux parler de reprise évolutive. Celle-ci ne se manifeste pas toujours par des signes localisés, mais elle peut se traduire uniquement par des signes généraux ou par les indices tirés de l'étude de la formule sanguine ou de la vitesse de sédimentation. On doit cependant signaler la difficulté d'interprétation des *ganglions axillaires*, qui souvent sont banaux, surtout chez l'adulte. Nous avons d'ailleurs pu vérifier par des exérèses secondaires, l'absence de lésions hodgkiniennes au niveau de telles localisations.

Un traitement *aussi énergique que le premier* sera mis en œuvre, mais on sera obligé généralement d'augmenter les doses. Après une nouvelle rémission, plus courte que la première, s'installeront des rechutes successives ; la *radio-résistance* s'établira alors, tandis que l'atteinte de l'état général ou l'état de la peau interdiront l'emploi des doses nécessaires à ce moment.

LES METHODES UTILISEES POUR LE TRAITEMENT DE NOS MALADES ET NOS RESULTATS.

De 1937 à 1954, 51 de nos malades ont été traités uniquement par les radiations, dans le Service de notre Maître M. GIRAUD ou au Centre Léon-Bérard, par le Professeur PONTIUS et par notre Maître M. PAPILLON. Nous avons, en effet, dû éliminer cinq malades dont nous n'avons pu retrouver les doses.

On peut les répartir en 3 catégories : téléradiothérapie seule, téléradiothérapie associée à la radiothérapie locale, irradiation locale, enfin.

A) LA TÉLÉRADIOTHÉRAPIE TOTALE

Deux malades seulement, présentant des formes diffuses, ont été traités par la téléradiothérapie totale (stade III). Dans l'un des cas, il s'agissait d'un homme, dont la découverte de la première localisation hodgkinienne fut faite lors d'une laparotomie d'urgence ; le décès survint deux mois après la fin du traitement. Quant à l'autre malade, elle a été perdue de vue.

D'une manière générale, l'action bienfaisante de la téléradiothérapie se traduit assez rapidement par une chute de la fièvre avec disparition de l'asthénie et de l'anorexie, puis du prurit. Les masses ganglionnaires et la splénomégalie diminuent le volume plus tardivement, mais souvent de façon incomplète. MARCHAL a constaté d'heureux effets dans les formes diffuses et dans les formes devenues résistantes à la radiothérapie locale.

B) ASSOCIATION D'IRRADIATION LOCALE ET GÉNÉRALE

— 1) La méthode préconisée par MARCHAL et MALLET a été appliquée entre 1935 et 1948, dans 14 cas (4 femmes et 10 hommes) ; il s'agissait de 10 malades au stade III et de 4 malades au stade II. La localisation la plus fréquemment rencontrée a été 9 fois l'association de ganglions périphériques à des lésions médiastino-pulmonaires. Le traitement a été, dans 7 cas, l'association semi-téléradiothérapie, puis radiothérapie locale, et, dans les 7 autres, l'association inverse.

— 2) Lors de l'irradiation en semi-téléradiothérapie à 1 m. 40 les doses ont été de 15 à 25 r. avec une séance environ tous les 10 jours, une dose totale de 150 à 300 r. répétée sur des champs thoraciques antérieurs et postérieurs, avec un étalement de 25 à 30 jours. La radiothérapie locale était pratiquée, notamment au niveau du médiastin, par des portes d'entrée de dimension 15×15 ou par champs hémi-thoraciques ; avec des doses de 200 r.-séance, on a atteint un total de 1.000 à 2.000 r., parfois plus, du fait du volume important de la localisation.

— 3) La durée moyenne de la première rémission est de 6,7 mois ; dans 10 cas, elle était inférieure à 6 mois. Dans l'ensemble, ce premier résultat a été assez moyen, mais on a noté une action nette sur l'état général, la température, la splénomégalie et surtout sur

les manifestations médiastino-pulmonaires. La survie moyenne, comptée à partir du premier traitement, est de *18,2 mois* : les résultats d'ensemble sont par contre assez bons, puisque nous avons *3 malades sur 14* qui ont survécu plus de 5 ans après leur premier traitement. Dans la statistique de MARCHAL, la survie dépasse 6 ans dans 30 % des cas et 11 ans dans 4 cas.

C) LA RADIOTHÉRAPIE SEULE

— Depuis 1945 surtout, *35 malades* (10 hommes et 25 femmes) ont été soumis à l'irradiation locale. Dans la plupart des cas, il s'agissait de stade II (22 cas) et nous avons eu à traiter un stade I et 12 stade III.

En outre, 4 femmes étaient enceintes pendant le traitement et nous n'avons pas observé de complications chez la mère ou chez l'enfant.

— Ces malades ont été traitées, en moyenne, *10,2 mois* après le début de leur maladie ; tout en tenant compte de l'incertitude de la date exacte du début de l'affection, nous avons constaté de meilleurs résultats lorsque le traitement est institué très précocement après le début ou bien, parfois, après un délai assez long, ce qui traduit la lenteur de la forme évolutive.

— I) DEUX TECHNIQUES ont été utilisées : celle des grands champs à doses modérées et celle de champs plus restreints, à doses cytolytiques, avec dans les deux cas, les constantes habituelles de l'irradiation à 180 ou 200 Kv. Il serait fastidieux d'exposer les différentes modalités d'application des rayons X.

Il nous a semblé plus intéressant de noter *LES DOSES EN PROFONDEUR* reçues uniquement lors du traitement d'attaque par un groupe de 12 malades ayant présenté une première rémission de plus de 2 ans : ces 12 cas sont encore actuellement tous en vie. Nous tenons d'autre part à signaler que, sur ces 12 cas, *deux fois seulement*, le compte rendu histologique ne permit pas d'être catégorique, mais l'évolution fut celle d'une maladie de Hodgkin : ces deux cas correspondent aux deux rémissions les plus courtes. Les doses en profondeur ont été calculées d'après les courbes isodoses du Royal Cancer Hospital : les chiffres que nous donnons n'ont donc pas une *valeur absolue* :

. = Pour l'irradiation du *creux sus-claviculaire* (9 cas) par exemple, la dose minima au foyer a été de 1.100 r., la dose maxima de 4.000 r., la dose moyenne a été de 2.578 r. L'irradiation a été étalée sur 21 jours au minimum (1.700 r.) et, au maximum sur 103 jours en deux séries séparées par un mois (3.600 r.) ; l'étalement moyen est de 46 jours.

. = L'irradiation des *adénopathies médiastinales* (10 cas) s'est adressée à plusieurs *types* de localisations. Si l'on considère uniquement les 7 cas de type I ou II (médiastinaux antérieurs), la dose-tumeur minima a été de 1.000 r., la dose maxima de 5.200 r., la dose moyenne de 2.000 r. étalée sur 40 jours ; si l'on y ajoute les 3 autres observations (type III hilaire, type IV total, et « type inclassable »), la dose moyenne totale a été de 2.135 r. étalée sur 43 jours.

— II) Nous envisagerons maintenant LES RÉSULTATS observés chez nos 35 *malades irradiés* :

a) LES RÉSULTATS IMMÉDIATS

Ils sont souvent remarquables et ceci d'autant plus que l'on s'adresse à une forme superficielle au début de son évolution ; ils s'observent après une période de latence d'environ 8 à 10 jours.

. — 1) *L'état général* s'améliore progressivement, le malade reprend des forces et du poids ; *les sueurs* parfois abondantes, ainsi que le prurit, regressent souvent dès le début ; mais la fièvre est plus inconstamment influencée, surtout si elle prend le type ondulant ; sa persistance, ainsi que celle du prurit, fait rechercher d'autres foyers en évolution.

. — 2) *Les adénopathies superficielles* peuvent fondre rapidement et disparaître. D'ailleurs, l'action des irradiations, surtout directe, est parfois indirecte ; certains territoires ganglionnaires, non irradiés, paraissent influencés par le traitement de ganglions situés à distance ; pour expliquer ces faits, on a invoqué la théorie des leucotoxines et des leucolysines. A la fin d'une série radiothérapique il persiste parfois des reliquats ganglionnaires fibreux et sclérosés, sur lesquels il n'y a pas lieu de prolonger trop longtemps les irradiations ; nous l'avons observé surtout au niveau de la région *axillaire* (7 cas) : on doit s'attacher dans ce cas à juger la *valeur symptomatique* de tels

foyers. Par ailleurs, les poussées ganglionnaires survenues chez deux femmes après l'accouchement ont été heureusement influencées.

. — 3) *Les adénopathies profondes* réagissent moins bien au traitement : on rencontre des difficultés pour les irradier à doses suffisantes, surtout en ce qui concerne les adénopathies abdominales ou rétropéritonéales qui sont presque toujours irradiées tardivement. Nous avons vu cependant, suivant leur type, des adénopathies médiastinales disparaître complètement ou régresser de façon importante ; en outre, par un traitement correctement institué, les signes de compression médiastinale si gênants pour le malade, sont très souvent heureusement influencés.

. — 4) *La splénomégalie* est plus facilement réduite que l'hépatomégalie.

. — 5) *Les localisations viscérales* sont plus résistantes, surtout s'il s'agit de localisations digestives ou d'épanchements pleuraux ; cependant ENNUYER, comme BICHEL par la cyclothérapie, a obtenu des résultats satisfaisants dans les localisations œsophagiennes. Certaines lésions nerveuses de l'espace épidural peuvent être radiosensibles mais évoluent inexorablement vers la radio-résistance. Nous avons observé, chez un malade paraplégique (qui ne fait pas partie de ce groupe), de bons résultats par un traitement radiothérapique institué après l'ablation, par le Pr. WERTHEIMER, d'une tumeur épidurale ; 9 mois après la fin du traitement le malade présentait toujours une disparition totale de ses troubles sphinctériens, de ses troubles moteurs et de ses douleurs radiculaires. Par contre les lésions intra-craniennes avec paralysie des nerfs craniens sont résistantes.

Les lésions pulmonaires sont plus radiosensibles que l'on ne l'admet généralement.

Les localisations osseuses sont d'une sensibilité variable. Si le traitement est fait en temps utile, on peut observer une réparation complète de l'os, surtout au niveau des foyers sterno-costaux (3 cas) : mais ceux-ci sont peut-être plus accessibles à la thérapeutique. Nous avons déjà vu, au chapitre clinique, l'action des rayons X sur les lésions osseuses. D'autre part, lorsqu'on observe une compression médullaire par envahissement vertébrale, le résultat dépend du degré de l'atteinte anatomique et de la précocité du traitement. On peut assister à une réparation de l'ostéolyse et le malade pourra bénéficier d'une amélioration et même d'une stabilisation de plus ou moins longue durée (3 ans dans l'observation de J. FROMENT et CROIZAT) ; malheureusement la paraplégie peut évoluer inexorablement.

— 6) *Les signes hématologiques :*

Les modifications hématologiques seront suivies par des examens successifs pratiqués tout au long du traitement. Elles dépendent avant tout des conditions générales, des pourcentages observés avant le traitement, du volume et de la région irradiée. Elles se produisent le plus souvent après une dizaine de jours et nous avons déjà dit que les constatations faites après la première série de radiothérapie ont une valeur pronostique certaine.

Nous n'en ferons pas l'étude détaillée à propos de nos malades ; ce travail qui a été le sujet de la thèse d'ENNUYER, a été envisagé à Lyon par Mme TRÉVOUX, également dans sa thèse.

- On observe généralement une *anémie légère* avec diminution des hématies à 3.500.000 ou 4 millions. Parfois cependant, dans certaines anémies granulomateuses, constatées avant le début du traitement, la régénération sanguine peut commencer au cours de l'irradiation et se poursuivre régulièrement, tandis que l'équilibre leucocytaire s'établit : nous avons observé trois fois cette éventualité.

- *Les leucocytes* diminuent en général assez rapidement sous l'effet du traitement, mais il faut veiller à freiner leur diminution. Par contre, *une chute lente et incomplète* témoigne de la persistance d'un foyer en évolution ou d'un certain degré de radio-résistance.

— *Les polynucléaires neutrophiles* reviennent à un pourcentage normal ; la persistance d'un nombre élevé ou leur *augmentation* signalent l'insuffisance du traitement ou la rechute prochaine.

— *Les petits lymphocytes participent* aussi à ces modifications (CROIZAT, REVOL et MOREL) ; mais tout dépend du pourcentage noté avant l'irradiation :

Lorsque la lymphocytose est normale ou augmentée au début du traitement, la radiothérapie n'empêche pas la lymphopénie ultérieure, mais la retarde.

Par contre, les irradiations corrigent la lymphopénie du début et représentent un *test d'efficacité du traitement* ; cependant la lymphopénie sera irréversible à la période terminale.

— Les variations des autres éléments sont tellement diverses suivant les cas, que l'on ne peut en tenir compte.

- Il en est de même au niveau des éléments médullaires.

• Enfin nous avons déjà parlé des modifications histologiques sous l'effet du traitement, du retour à la normale de la vitesse de sédimentation et de la courbe électrophorétique.

b) LA PREMIÈRE RÉMISSION

A part de rares exceptions, il ne faut pas espérer de véritables guérisons. Dans la plupart des cas, on cherche à obtenir un résultat aussi bon que possible, quant à la qualité et à sa durée, équivalent à une véritable « guérison clinique » renouvelable dans une certaine mesure après récédive.

Nous avons déjà étudié la valeur pronostique de cette première rémission, mais sans faire entrer en ligne de compte l'influence du traitement.

. --- 1) Le facteur capital, dans l'appréciation de l'efficacité du traitement consiste dans l'étude de la *qualité* de cette rémission, cette dernière étant fonction avant tout du potentiel évolutif de la maladie. Parfois, l'évolution n'est pas influencée par le traitement et se poursuit inexorablement ; par contre, dans un nombre important de cas, la rapidité de l'extension de l'affection est en rapport avec la durée de la première rémission.

. — 2) La qualité de cette rémission sera jugée sur :

• le *silence* symptomatique et le « *confort* » assurés au malade lors de cette rémission, d'après l'amélioration des signes généraux et des signes fonctionnels, et d'après la reprise d'une vie normale et d'une activité professionnelle.

• le *nettoyage radioclinique*, en particulier sur celui des adénopathies médiastinales, variable comme nous l'avons vu, avec le type radiologique ; parmi les 12 malades, dont nous avons déjà parlé, 10 avaient une localisation médiastinale : 7 rémissions, et les plus importantes, ont été observées dans les types *I* et *II* de localisation médiastinale.

• la *durée* de la période d'*équilibre*, déduite pour une certaine part de l'importance du délai séparant la première de la deuxième série d'irradiation. La durée moyenne de la première rémission a été pour nos 35 malades de *15 mois* ; nous ne donnons pas les chiffres en fonction du sexe, car nous avons une trop grande disproportion dans le nombre des cas (25 femmes pour 10 hommes).

En ne comptant pas 5 malades, pour lesquels nous n'avons pas assez de recul, la rémission est inférieure à 24 mois dans 18 cas ; par contre, les 12 autres, tous vivants actuellement, peuvent être groupés en deux catégories :

— Ceux dont la rémission a été *interrompue par une récurrence* après un délai variable : 2 ans, 2 ans 8 mois, 3 ans 8 mois, et 5 ans.

— Ceux dont la rémission *se poursuit toujours* après un délai de : 2 ans 8 mois, 2 ans 10 mois, 3 ans (2 cas), 4 ans 8 mois, 8 ans 5 mois, 9 ans 6 mois, et 15 ans.

La durée moyenne, pour ces 12 cas, est de 62,4 mois. Ces résultats sont sans aucun doute en rapport avec l'âge de ces malades (âge moyen : 31 ans), et surtout avec le *sexe*, puisqu'il s'agit de 10 femmes et de 2 hommes.

Différents auteurs rapportent des cas de très longues rémissions : TONIOLO : 1 cas de 18 ans ; SLAUGHTER et CRAVER : 6 cas de plus de 5 ans ; VAN DER WERFF : 2 cas de 5 ans et demi et de 6 ans ; GILBERT : 5 cas respectivement de 8 ans, 9 ans, 10 ans, 21 et 22 ans ; BADOLLE : 9 cas de plus de 5 ans : 5 ans, 6 ans, 7 ans (2 cas), 9 ans, 10 ans, 11 ans (2 cas).

Lorsqu'on observe de telles rémissions, il est capital de suivre le malade par des contrôles périodiques, cliniques et radiologiques, il faudra s'assurer, à nouveau, du diagnostic, en demandant à l'anatomopathologiste de revoir l'histologie.

— 3) Ces différentes constatations permettront à l'hématologiste et au radiothérapeute d'établir une *gradation dans la qualité des résultats*. Ainsi sur 30 malades irradiés, dont nous pouvons faire état, nous avons observé 12 résultats excellents, 10 résultats bons ou assez bons et 8 résultats moyens ou médiocres.

c) LES RÉSULTATS ÉLOIGNÉS

Ces résultats sont moins brillants puisque dans la règle, les récurrences vont se succéder à un rythme de plus en plus accéléré ; on constate alors une gamme d'efficacité de la radiothérapie, qui va d'un maximum, dans les adénopathies superficielles, à un minimum pour les formes viscérales et les manifestations générales, en passant par des résultats intéressants, mais peu durables, dans les adénopathies profondes ; dans tous les cas ou presque, la radio-résistance finit par s'installer.

Nous ne pouvons évidemment pas exposer tous nos résultats, du fait du polymorphisme des cas et du fait de la variabilité du traitement qui a été instauré. Sur les 35 malades irradiés, 13 *sont décédés* et la durée de survie moyenne à partir du premier traitement est de 21 mois ; les 22 autres, dont la survie moyenne est de 49,4 mois, (54,5 mois, si nous éliminons les 5 cas pour lesquels nous n'avons pas assez de recul, et 73,8 mois si nous ne considérons que le groupe des longues rémissions) se répartissent ainsi : 8 récidivent actuellement (température ondulante, poussée ganglionnaire et prurigineuse apparue après un accouchement, apparition de lésions pulmonaires, de troubles de la marche ou de crises épileptiformes), 5, dont le recul est insuffisant, vont bien, et les 9 autres (qui font partie de notre groupe des longues rémissions) présentent toujours un résultat excellent : 2 grossesses n'ont eu aucune influence sur l'évolution ; 2 malades présentent, comme séquelle, une *paralysie phrénique gauche* plus ou moins importante mais bien supportée, et une malade, des *télangiectasies* diffuses au niveau du creux sus-claviculaire gauche, avec infiltration des plans cutanés, troubles physiopathiques et paralysie radriculaire objectivée notamment par un « signe du journal ».

Enfin, pour l'ensemble des malades, 5 *ont une survie de plus de 5 ans* après le premier traitement.

— RESULTATS D'ENSEMBLE DU TRAITEMENT RADIOTHERAPIQUE. UTILITE DE CE TRAITEMENT.

Les résultats d'ensemble du traitement radiothérapique, quelle qu'en soit la technique, sont très difficiles à apprécier pour plusieurs raisons : tout d'abord, le petit nombre de malades irradiés, puisque nous n'exposons, dans ce chapitre thérapeutique, que les résultats des malades traités uniquement à l'Hôpital Ed. Herriot. D'autre part, du fait de la multiplicité des formes, on a du adapter la thérapeutique à chaque cas ; enfin les méthodes de traitement ont été variables suivant les années. Nous avons l'intention de *comparer* les résultats obtenus suivant l'emploi de doses fortes ou de doses modérées ; cela nous a été impossible. D'ailleurs, comme GILBERT l'a fait remarquer, 2 formes évolutives, semblant identiques à l'origine, et soumises simultanément au même traitement, peuvent évoluer de façon très différente. Il est donc difficile, d'après nos deux échantillons de ma-

lades (association de téléradiothérapie et de radiothérapie locale, radiothérapie locale seule) d'attribuer à l'un ou l'autre des modes de traitement, une action plus particulière. Cependant, avec notre Maître M. PAPILLON, nous sommes partisans des irradiations locales à *doses massives, dans la mesure où elles sont possibles.*

— A) Si nous groupons les 51 malades traités par l'un ou l'autre des procédés d'irradiation, nous arrivons à un total de 8 *malades* ayant présenté une survie à partir du premier traitement, DE PLUS DE 5 ANS, chiffre qu'avait aussi obtenu notre Maître M. GIRAUD en 1949 dans sa statistique portant sur 122 cas. Voici les résultats donnés par les principaux auteurs :

- JACKSON et PARKER (1946) sur 130 granulomes : 11 survies de plus de 8 ans ;
- PETERS (1950) sur 257 cas : 9 survies de plus de 15 ans ;
- GILBERT, sur 111 cas : 31 survies de plus de 6 ans ;
- O'BRIENE, sur 128 cas : 22 survies de plus de 5 ans.

— B) La lecture de ces chiffres permet de juger *l'efficacité et l'utilité* du traitement radiothérapique. En effet celui-ci a le mérite non seulement d'allonger le temps moyen de survie, mais encore d'augmenter les résultats éloignés. Actuellement, on observe en effet un pourcentage plus élevé de formes lentes, et un plus grand nombre de longues rémissions franches, permettant, en particulier aux femmes enceintes atteintes de Maladie de Hodgkin, de mener à bien un nombre plus important de grossesses (GILBERT).

D'autre part, l'utilité de ce traitement n'est plus à discuter ; il suffit de constater le nombre de cas où l'amélioration apportée au malade lui permet de suivre son traitement de manière ambulatoire, et de poursuivre ainsi ses activités professionnelles.

Mais un tel traitement présente cependant quelques inconvénients qui sont d'ailleurs plus rares actuellement du fait des progrès techniques et de la surveillance particulière des malades.

— INCONVENIENTS DU TRAITEMENT.

On ne peut actuellement plus parler d'accident du fait des précautions prises lors des irradiations. Différents incidents peuvent apparaître et, dans l'ordre chronologique, on observe :

— I) LE MAL DES RAYONS : il survient avec plus ou moins d'intensité si l'on emploie de trop larges portes d'entrée avec des doses totales trop élevées, surtout si le volume du tissu irradié est très important et si l'on n'observe pas un rythme d'irradiation déterminé. Dans la grande majorité des cas, le malade présente quelques nausées ou vomissements associés à une asthénie et à une ascension thermique légère. Ces malaises sont très fréquents, mais ils ne doivent pas ralentir le traitement, tout au moins le traitement d'attaque. Il faut diminuer légèrement les doses, et espacer les toutes premières séances. L'ingestion de *complexes vitaminiques*, notamment la vitamine PP et le complexe B associés aux antihistaminiques de synthèse, permettra d'atténuer ces troubles.

— II) LES INCIDENTS HÉMATOLOGIQUES ne doivent pas s'observer, si l'on prend la précaution de suivre le malade par des numérations répétées, puisque ces troubles n'apparaissent qu'après une latence d'une quinzaine de jours. En dehors de l'« anémie des rayons », où le chiffre des globules rouges oscille autour de 3.500.000, l'hélogramme peut parfois objectiver une déglobulisation rapide, dépassant 2.500.000 globules rouges ; il faut alors interrompre le traitement ; il en est de même si l'on observe une leucopénie à 2.000. Si l'on ne prend pas ces précautions, on risque d'observer une inhibition et même une *aplasie médullaire* irréversible, qui aboutit à l'aleucie hémorragique. A vrai dire ces troubles graves sont surtout à craindre avec la téléradiothérapie. C'est pourquoi MARCHAL exige pour ses malades, une numération sanguine deux fois par semaine, avant chaque séance. On possède heureusement, avec les *transfusions*, une arme prophylactique et thérapeutique remarquable, qui permet d'instituer ou de poursuivre la radiothérapie.

Nous n'avons observé d'ennui hématologique que lors de l'association téléradiothérapie et radiothérapie locale : dans un cas, on a noté une anémie à 1.500.000, dans un autre, une leucopénie à 1.500, et enfin dans le troisième, une hypothyrombopénie transitoire.

— III) D'AUTRES RADIO-LÉSIONS peuvent s'observer :

— Au niveau des *plans cutanés*, la répétition des irradiations ainsi que l'emploi de rayons insuffisamment filtrés, expose à de tels accidents, de gravité plus ou moins importante. Actuellement, la radiothérapie pénétrante à doses rationnelles, et surtout l'emploi de la cyclothérapie, permettent de les éviter. On n'observe plus les ulcérations ou la véritable nécrose des plans cutanés, consécutives au traitement des localisations superficielles de la paroi antérieure du thorax. Tout au plus peut-on obtenir des réactions banales d'épidermite. L'emploi de *pommades* à la cystéine associée à la lobamine (LEHMANN), de pommades vitaminées, évitera ces ennuis, permettra de poursuivre ou de reprendre l'irradiation lors de l'apparition de récidives. Parfois cependant, suivant la tolérance du sujet, l'état de la peau nécessite l'interruption passagère du traitement et l'utilisation d'autres portes d'entrée.

Nous avons cependant retenu parmi nos malades deux incidents : l'un a été observé chez un malade irradié en 1939 et qui a présenté une *ulcération* au niveau d'un ganglion dont l'histologie avait montré la nature granulomateuse et tuberculeuse ; l'autre concerne la malade dont nous avons déjà parlé, qui a reçu en 1945, sur le creux sus-claviculaire gauche, une dose à la peau de 4.200 r. en moins de 50 jours (une séance tous les deux jours) ; nous avons déjà parlé des *troubles radiculaires* qu'elle présente encore actuellement.

— LEHMANN, par l'emploi de doses massives, a observé des *radio-lésions pulmonaires*, que nous avons décrites dans le chapitre clinique. D'après lui, le pronostic n'en est défavorable que lorsqu'il s'agit de lésions anciennes. Leur traitement consiste dans l'administration d'aérosols avec adrénaline ou atropine, associés à l'oxyferri-scorbone sodique et à la pénicilline.

— Enfin, la *radio-résistance* représente l'inconvénient majeur à plus ou moins lointaine échéance, du fait de la nécessité d'irradiations successives. Il est difficile de l'éviter, cependant la rapidité de son apparition dépend en partie de la technique utilisée ; cependant on peut se trouver, heureusement très rarement, devant une forme radio-résistante d'emblée.

Ces incidents sont en partie prévisibles, si l'on tient compte de la *dose intégrale* calculée par la formule de MAYNEORD :

$$I = 1,44 \text{ Do Ad } 1/2 \left(1 + \frac{2,88d \text{ } 1/2}{f} + \frac{4,6 d \text{ } 1/2^2}{f^2} \right) \left(\frac{\text{Do} - \text{De}}{\text{Do}} \right)$$

Dans cette formule :

Do = dose mesurée à l'entrée au niveau de la peau.

De = dose évaluée à la sortie.

A = surface du champ d'irradiation.

d 1/2 = couche de demi-absorption dans les tissus mous.

f = distance focus-peau.

Cette dose intégrale correspond à la quantité d'énergie absorbée par l'ensemble du corps au cours de l'irradiation. On l'exprime en roentgen-grammes ou en roentgen-méga-grammes. Il suffit, pour évaluer la dose intégrale totale, de faire la somme des doses intégrales calculées pour chaque champ d'irradiation. Ainsi pour un :

— Champ thoracique antérieur :

$$A = 10 \times 10 = 100 \text{ cm}^2.$$

$$\text{Do} = 3.000 \text{ r.}$$

$$\text{Dose intégrale} = 4 \times 10^6 \text{ gr.}$$

— Champ sus-claviculaire :

$$A = 48 \text{ cm}^2.$$

$$\text{Do} = 3.000 \text{ r.}$$

$$\text{Dose intégrale} = 1 \times 10^6 \text{ gr.}$$

(On voit donc que la dose intégrale est 2 fois plus élevée, pour une irradiation thoracique, que pour une irradiation sus-claviculaire).

La dose intégrale totale est donc dans notre cas de :

$$4 \times 10^6 \text{ gr.} + 1 \times 10^6 \text{ gr.}$$

La valeur de cette dose intégrale totale est *importante à connaître* car si elle dépasse 30 roentgen-méga-grammes, elle nécessite une surveillance hématologique et générale très stricte.

— INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DU TRAITEMENT RADIOTHERAPIQUE.

Nous les étudierons à propos du traitement général et du traitement local.

1) LA TÉLÉRADIOTHÉRAPIE

— A) Si, pour BELOT, GILBERT et SCHWARZ, elle ne doit pas être retenue pour le traitement de la Maladie de HODGKIN, et si elle a perdu, pour la majorité des auteurs, une grande partie de son utilité, depuis l'apparition de la moutarde à l'azote, elle conserve cependant pour MARCHAL et MALLET, certaines indications.

- — a) *Dans les formes généralisées*, associant température, prurit, mauvais état général et localisations multiples, le traitement doit être institué aussi précocement que possible. Les résultats, nous l'avons vu, sont surtout d'ordre général et il persiste souvent des masses ganglionnaires importantes.

- — b) *Dans les formes osseuses disséminées*, où la radiothérapie locale est dépassée, on peut parfois obtenir, non seulement d'excellents résultats sur les douleurs, mais aussi sur les lésions anatomiques qui peuvent se réparer.

- — c) *Dans les formes devenues radio-résistantes* et arrivées à la période cachectique, MARCHAL constate aussi des résultats favorables dans la moitié des cas avec parfois une amélioration remarquable.

— B) Enfin, la combinaison ou l'association avec la radiothérapie locale a permis d'observer des rémissions prolongées et de bons résultats.

— C) De toute façon, elle est *formellement contre-indiquée* dans les grandes formes anémiques.

2) LA RADIOTHÉRAPIE LOCALE

La radiothérapie locale reste actuellement le meilleur traitement, pour la majorité des auteurs.

— A) On ne doit pas cependant négliger ses *contre-indications* :

— Certaines sont *formelles* : ce sont les formes *aiguës* et, en principe, la coexistence ou le réveil d'une *tuberculose évolutive* rendant

l'irradiation médiastino-pulmonaire impossible ; cependant pour certains, on doit surtout s'occuper de traiter la granulomatose maligne qui présente un pronostic plus grave. Cette contre-indication est, d'ailleurs, moins absolue actuellement, par suite de l'utilisation de la streptomycine et de l'isoniazide. De même, lorsque, chez une granulomateuse *enceinte*, on constate l'existence de localisations inguinales, abdominales, ou lombosacrées, le traitement de ces lésions ne sera autorisé *qu'après la fin du 6^e mois* : heureusement cette éventualité se rencontre très rarement et nous n'en avons pas observé de cas. L'irradiation du pelvis doit être aussi évitée chez une femme avant la ménopause.

— D'autres ne sont pas à proprement parler de véritables contre-indications pour GILBERT. On peut être conduit à renoncer, parfois seulement passagèrement, au traitement radiothérapique du fait d'un *résultat décevant* dans les formes à évolution rapide ou dans les formes radio-résistantes d'emblée. On peut encore, dans certains cas, être amené à ne pas s'adresser à la radiothérapie, mais cette éventualité doit être évitée par une surveillance attentive de la part du radiothérapeute : surveillance de l'urée sanguine dans les affections rénales associées, surveillance de l'état sanguin dans les formes hématologiques, surveillance de l'état des téguments et de la technique utilisée, si l'on doit traiter une récurrence locale précoce.

— B) A part ces rares exceptions, la radiothérapie locale est *utilisée avec succès*, soit seule, soit associée à d'autres méthodes.

— 1^o) La radiothérapie SEULE est indiquée dans la plupart des formes communes de la Maladie de HODGKIN :

- a) Dans les *rarees formes très localisées* à une adénopathie d'apparition très récente, (stade I), une irradiation précoce et intensive (3000 r./tumeur), complémentaire, dans certains cas, d'une exérèse chirurgicale complète, permet d'espérer, sinon une véritable guérison, tout au moins une très longue rémission.

- b) Dans les formes *loco-régionales* et sans signes généraux, (stade II), on pratiquera une irradiation à doses massives de la région intéressée et aussi, pour GILBERT, de la région symétrique. On sera parfois conduit, du fait du résultat insuffisant, à traiter d'autres localisations d'apparition tardive.

• c) Dans les formes *multi-régionales* (stade III), la technique est à codifier en fonction de chaque cas : elle peut aller de la téléradiothérapie totale, à l'irradiation régionale sous forme de « bains » ou de champs localisés plus étroits. Dans ce cas, la première série d'irradiations, à doses modérées, devra intéresser les manifestations dominantes, et en particulier les adénopathies médiastinales ; à part les rares cas où se pose un problème d'urgence, du fait de signes de compression, celles-ci recevront une dose importante en prenant toutefois les précautions d'usage lors des premières séances. La constatation ou la persistance de certaines manifestations nécessiteront une adaptation de la technique : irradiation des adénopathies rétro-péritonéales, irradiation de la rate, ou du foie pour certains, devant la persistance de signes généraux ou de prurit. HEALY, dans ces cas, préconise d'ailleurs l'emploi de la technique du supervoltage.

Après un repos de 6 semaines environ, pendant lequel le malade sera soumis à un traitement général reconstituant, on pratiquera une irradiation complémentaire sur les autres irradiations et, dans certains cas, sur celles qui n'auraient pu recevoir une dose suffisante.

Dans le cadre de ces formes multirégionales, rentrent les formes viscérales et les formes rapides. On cherchera, par la radiothérapie, à apaiser la fièvre ou à libérer des phénomènes de compression ; un *effet symptomatique anti-algique* sera aussi utilisé dans les localisations douloureuses, osseuses par exemple. Mais bien souvent, chez ces hodgkiniens qui se plaignent de douleurs plus ou moins erratiques, il est difficile de déterminer la région à irradier.

— 2°) Comme nous le verrons plus loin, surtout depuis 1949, elle est de plus en plus ASSOCIÉE à la chimiothérapie, tout au moins dans les formes multirégionales.

Il n'en reste pas moins vrai que la radiothérapie reste le principal traitement de cette affection, presque toujours mortelle ; si le radiothérapeute sait adapter la technique et la posologie de l'irradiation à chaque cas, il obtiendra des résultats de plus en plus satisfaisants.

D'autres méthodes, par agents physiques, peuvent être encore utilisées, mais elles ne représentent que des moyens secondaires mis à la disposition du médecin dans des centres spécialisés.

II — LE RADIUM

Pour des raisons d'ordre technique et économique, son emploi serait, pour AUBERTIN et BAENSCH, réservé aux récidives ganglionnaires après chirurgie et aux malades intransportables. REVERDY, LAVEDAN et DESMERGERS ont obtenu des résultats identiques à la radiothérapie par l'emploi d'une *curiethérapie de surface* par appareils moulés ; on observerait cependant une action moins brutale, moins intense, plus profonde et plus directe que celle des rayons X, en évitant en particulier les réactions générales. MALLET utilise autant d'appareils que de localisations avec des petites doses distribuées suivant la méthode des feux croisés par déplacement des appareils. On a pu aussi dans le passé s'adresser à la *télécuriethérapie*, et on peut prévoir dans l'avenir, l'emploi du Cobalt 60 sous forme de *télécobalt-thérapie* applicable à une localisation profonde.

III — LE RADON

Préconisé par AUBERTIN et ses collaborateurs, en injections intra-veineuses, à la dose de 4 à 6 injections hebdomadaires de 200 à 300 unités, le radon n'est plus employé du fait des dangers et de l'inefficacité de son emploi.

IV — LES ISOTOPES RADIOACTIFS

Les progrès modernes réalisés dans la radioactivité artificielle offrent toute une gamme d'isotopes dont on a préconisé successivement l'emploi dans la maladie de HODGKIN, mais sans obtenir de résultats convaincants.

— 1) LE PHOSPORE RADIO-ACTIF (P. 32)

Depuis la publication de LAWRENCE en 1939, le P. 32 a été utilisé dans le traitement de la granulomatose par de nombreux auteurs (HEILMEYER, HERVÉ, HOSTER, et DOAN, HUGUENIN, ROUQUES, MAR-CHAL). Cet isotope est obtenu au moyen d'une pile atomique, à partir

du soufre ou du phosphore rouge. Sa période de 14 jours permet l'utilisation de son *rayonnement bêta* à des intervalles assez espacés et facilite son emploi. Il diffuse dans tout l'organisme et se fixe électivement sur le tissu lymphoïde, mais aussi sur la moëlle osseuse. On l'utilise sous forme d'une solution de phosphate disodique, à la concentration de 1 millicurie par centimètre cube. Une millicurie correspond environ à une irradiation de 6 r-équivalent en téléradiothérapie totale.

Le P.32 peut être administré chez un malade à jeun de deux façons : soit par *voie intraveineuse* (MARCHAL) à la dose de 4 millicuries tous les 8 ou 15 jours, et on arrive ainsi à une dose totale de 20 à 30 millicuries ; soit *per os* à la dose de 5 mc. tous les 15 jours, avec un total de 10 à 15 mc., suivant la résistance des leucocytes et l'évolution de la maladie. L'utilisation du P.32 permet d'observer une amélioration de l'état général mais peu de résultats locaux. Son action ne se fait sentir qu'après une période de latence d'un mois environ : une surveillance hématologique attentive est donc nécessaire. D'après HUGUENIN, cette méthode est indiquée dans les cas de *localisations pulmonaires* et aussi dans les formes *radio-résistantes* où le P.32 permettrait, dans certains cas, la reprise d'efficacité des rayons ; pour MARCHAL, elle représenterait une méthode de choix dans les *formes généralisées*. Par contre, elle est *contre-indiquée* chez l'enfant et chez les *comitiaux* (BOUVET). Si cette méthode a l'avantage de pouvoir être faite de manière ambulatoire, elle ne donne que des résultats décevants qui sont en partie fonction de la forme évolutive, du traitement antérieur et de la susceptibilité variable avec chaque cas.

Les mêmes déceptions ressortent de l'étude de nos malades, chez lesquels le P.32 a été utilisé sous la direction de Pr. BERGER. Contrairement aux résultats observés par notre Maître le Pr. CROIZAT dans la leucémie lymphoïde, (Thèse de RENDU) et dans la leucémie myéloïde (Thèse de BOUVET), nous avons constaté l'inefficacité de la méthode dans la granulomatose maligne. Trois de nos malades ont reçu, comme traitement intermédiaire entre une série de radiothérapie et une série de moutarde à l'azote, tous les 15 jours et par voie orale, une dose variant entre une à deux millicuries, répétée 5 fois. Il en a été de même chez deux autres malades arrivés à la période terminale, mais qui ne font pas partie de notre groupe de 96 cas.

D'autres isotopes sont utilisés, mais nous n'en avons aucune expérience personnelle.

— II) L'ARSENIC RADIO-ACTIF (As. 76).

A la suite des travaux de BLOCK, JACOBSON et NÉAL, MARCHAL, MALLET et DUHAMEL en ont codifié l'emploi en France. Sa période très courte, de 27 heures environ, est un obstacle à son utilisation dans des centres éloignés des piles atomiques. Il émet d'autre part des rayonnements *bêta et gamma*, et son utilisation doit être prudente, par suite de ses dangers médullaires. On l'administre par *voie buccale* sous forme d'une solution d'arséniate de soude. Chaque dose est de 1 milligramme, correspondant à 3 ou 4 millicuries. Mais du fait de sa fixation élective au niveau du tractus digestif, il donne des troubles fréquents à ce niveau. On peut les éviter en faisant absorber au malade, à 2 ou 3 heures d'intervalle, 4 prises, mêlées, chacune, à 250 grammes de sirop ou de jus de fruits ou de boisson gazeuse. On répète la prise jusqu'à un total de 15 à 20 mc. que l'on pourra renouveler une fois. Il existe aussi des risques sanguins que l'on saura prévenir. MARCHAL et MALLET ayant constaté son *dermotropisme*, réservent son indication aux formes cutanées. On observe alors assez rapidement un nettoyage des nodules granulomateux et la disparition du prurit. On peut cependant constater des réactions d'érythrodermie. Il est donc tout particulièrement indiqué dans les « *formes cutanées à évolution stabilisée* » ; malheureusement, son obtention est très difficile.

— III) LE MANGANESE RADIO-ACTIF (Mn.52 et Mn.54).

HAHN et SHEPPARD en 1946 ont employé un dioxyde colloïdal contenant deux isotopes radio-actifs : Mn.52 (période de 6,5 jours) et Mn.54 (période de 310 jours). Ils émettent tous les deux des rayonnements *gamma*. On l'utilise sous forme de sol à particules ultra-microscopiques. Il se fixerait électivement sur le tissu lymphoïde ; une partie est éliminée immédiatement par la bile et l'intensité de rayonnement gamma, mesurée à la peau, est maxima au niveau de la région hépatique. Son administration par voie intraveineuse, dont le dosage est très difficile, entraînerait peu de troubles, mais les résultats éloignés ne sont pas connus.

— IV) Le RADIO-SODIUM a été aussi utilisé mais sans résultat. MULLER a essayé l'OR radioactif (Au.198), dans les formes pulmonaires.

Ces différents isotopes sont actuellement peu employés. Il n'en est pas de même du traitement chimiothérapique qui a modifié certaines indications du traitement par les agents physiques.

III — LES MOYENS CHIMIQUES

Depuis ces dernières années, de nombreuses substances chimiques ont successivement fait espérer de meilleurs résultats dans le traitement de la lymphogranulomatose. Toutes ont une action non négligeable et permettent, dans certains cas, d'obtenir de véritables succès ; malheureusement, les résultats sont plus ou moins éphémères et n'ont pas en général la qualité de ceux de la radiothérapie.

L'URETHANE

Préconisé dans le traitement des leucémies par PATERSON à la suite des travaux de HADDOW et SEXTON en 1946, *l'uréthane*, dérivé de l'acide carbamique, a été utilisé en Allemagne par HEILMEYER, en raison de son action cytostatique et du retard qu'il apporte à la croissance des cultures de tissu.

— On l'emploie *per os* en solution, ou mieux en cachet, à la dose de 1 gr. 50 à 3 gr. par jour, par prises fractionnées ; BOCK emploie même des doses allant de 4 à 7 gr. par jour. Le traitement est poursuivi pendant 3 semaines jusqu'à la dose totale de 70 gr. environ. On peut alors continuer pendant 2 ou 3 mois à des doses moindres, tout en surveillant les globules blancs (surtout si le malade a déjà été traité par la radiothérapie).

— *Les résultats* sont loin d'égaliser ceux, déjà incertains, que l'on observe dans la leucémie myéloïde. L'état général est parfois amélioré et on peut constater une diminution des adénopathies dans 50 % des cas. Des résultats remarquables pourraient être aussi observés par son association avec les œstrogènes, dans les cas traités au début (BOCK).

— Mais il est souvent très mal supporté du fait de *troubles digestifs* gênants ; d'autre part, il peut entraîner des complications vasculaires ou médullaires.

— Bien que, pour FISSENEWERT et HARWERTH, l'uréthane soit actuellement dépassé, il aurait, surtout pour l'école allemande, une place

dans le traitement de la Maladie de HODGKIN, par cures alternées. Il peut être associé aussi, sans trop d'inconvénients, à la radiothérapie. Ses *indications* restent réservées aux malades intransportables et pour BOCK, aux cas où la radiothérapie ou les radiomimétiques sont contre-indiqués, du fait de l'association de granulomatose et de tuberculose. Enfin, pour WOLFRAM et REIMER, il aurait une action adjuvante, en particulier sur le prurit et sur les localisations cutanées.

LES DÉRIVÉS AZOTÉS DU GAZ MOUTARDE

L'ypérite au soufre ou « gaz moutarde », préparée dès 1859 par GUTHRIE, présente, outre ses propriétés redoutables, une action sur le système hématopoiétique étudiée en 1918 par STEWART, en 1919 par KRUMBHAAR et en 1921 par FLURY et WIELAND. BERENBLUM, en 1929-1935, étudiant l'effet inhibiteur de ce gaz sur les sarcomes expérimentaux, envisage son éventuelle utilisation thérapeutique. La guerre de 1939-1945 est l'occasion de nombreuses recherches tant en Allemagne qu'en Angleterre et aux Etats-Unis sur un corps voisin, la « moutarde à l'azote ». Parmi les nombreux auteurs qui ont étudié son action antinéoplasique, citons, aux Etats-Unis, KARNOFSKY, RHOADS, GILMANN et PHILIPS. JACOBSON, WINTROBE, DAMESHEK, en Angleterre, CRAVER et ABELS, THOMAS et COLLUMBINE, WILKINSON.

La méthode est introduite en France, par JUSTIN-BESANÇON et ses collaborateurs qui l'appliquent ainsi que MARCHAL, MALLET, BRETON et ALEKSANDROWITZ, au traitement des hémopathies malignes. En Italie, ce sont les travaux de BASERGA et MARINONE, STORTI, ALLEGRI et MOCCHI et en Allemagne ceux de HEILMEYER et son école. A Lyon, plus récemment, ce sont les publications de CROIZAT, PAPILLON et PINET, de PLAUCHU, LOISY, MOURIQUAND, Mlle EYMIN et BUSSY.

— A) ETUDE BIOLOGIQUE ET PRINCIPE D'ACTION.

Le principe d'action des substances radiomimétiques réside dans la production de lésions sur le plan cellulaire et sur le plan tissulaire.

— I) *Sur le plan chimique*, grâce à une transformation intramoléculaire transitoire, les moutardes présentent une action prédominante sur les cellules fournies d'un appareil nucléolaire (MARINONE), chez lesquelles elles provoquent des lésions très accusées : le poison détruit, in vitro, certaines enzymes (hékokinase et cholinestérase) néces-

saires au métabolisme cellulaire ; de plus, en altérant le métabolisme de l'acide ribonucléique et thymonucléique, *il agit sur les nucléoprotéines*, constituants indispensables des noyaux cellulaires. D'autre part, la sensibilité étant variable avec le type, le développement et le fonctionnement cellulaire, l'action des moutardes s'exerce, avec électivité, sur les tissus en activité proliférative (tissus hématopoïétiques et tractus digestif), action à la fois *nucléotoxique*, en altérant profondément le noyau et les nucléoles (on observe alors l'inhibition des mitoses et des altérations chromosomiques responsables peut-être de mutations génétiques transmissibles) ; action *cytoplasmique* également.

Signalons encore les travaux de GYESSING, sur la production dans le sérum de nouvelles fractions globuliniques anormales ; en outre, les protides traitées par les moutardes produiraient des anticorps spécifiques.

— 2) *Sur le plan humain*, leurs effets s'exercent sur le tissu lymphoïde et sur la lignée myéloïde ; des doses minimales peuvent avoir une action destructrice sur toutes les cellules des organes hématopoïétiques (BASERGA et MARINONE). Les effets toxiques généraux se font sentir plus particulièrement sur les *tissus pathologiques en pleine prolifération*, notamment sur le tissu lymphogranulomateux : au sein des ganglions, les cellules de STERNBERG sont les premières altérées ; 24 heures après une petite dose, on observe une caryo et une cytolyse intense, puis une disparition de la cellule (JUSTIN-BESANÇON, STORTI) : il s'agit d'une *action cytotoxique touchant électivement les éléments réticulo-endothéliaux* (STORTI, ALLEGRI et MOCCHI). On constate aussi l'existence de petits foyers nécrotiques au sein des parenchymes.

Malheureusement, il s'agit de poisons *peu sélectifs* et leurs effets anti-mitotiques s'étendent à de nombreuses zones germinatives normales médullaires et extra médullaires (« syndrome d'arrêt mitotique » de MARINONE). Ainsi, *au niveau de la moëlle*, on constate une forte réduction quantitative des composants granuloblastiques médullaires (STORTI) : la granulopoïèse est inhibée, inhibition qui porte sur les cellules mures et sur les cellules immatures ; par contre, l'érythropoïèse est conservée. Heureusement, la régénération médullaire se fait promptement et d'une manière très active, alors que celle des organes lymphoïdes est plus lente (MARINONE).

— B) LES DIFFERENTS PRODUITS UTILISES.

Plusieurs dérivés nitrés peuvent être employés : ce sont le méthyl-bis β chloroéthylamine, le β naphthyl di chloro éthylamine et le tri-éthylène mélamine.

I) LE METHYL BIS β CHLORO ETHYLAMINE

Il s'agit d'un corps voisin de l'ypérite, par substitution au soufre d'un dérivé azoté. Il se présente sous forme d'un liquide huileux dont on utilise un produit instable, soluble dans l'eau, possédant des propriétés vésicantes minimes, et pouvant être ainsi introduit dans l'organisme par voie parentérale.

— 1) TECHNIQUE.

La moutarde à l'azote se présente sous la forme d'une poudre micro cristalline que l'on dilue extemporanément à raison de 1 mmgr. par centimètre cube ; la solution peut être utilisée aussitôt.

— a) Son injection se fait, en général, par voie *intra veineuse* ; différents modes d'administration ont été proposés pour éviter son action irritative sur l'endothélium vasculaire. RHOADS et KARNOFSKY l'injectent dans le tube de caoutchouc d'une perfusion de 200 cc. de sérum physiologique ou de sang, dont le débit doit être rapide pour éviter ces accidents veineux locaux. Cette technique a été modifiée récemment par JUSTIN-BESANÇON : il injecte dans la veine, une solution de moutarde dans le propylène glycol, diluée dans 20 cc. de sérum physiologique. D'autre part, KARNOFSKY, dans les formes localisées, propose de placer des garrots à la racine des trois membres non utilisés pour l'injection ; les liens sont enlevés à la 3^e minute suivant l'administration du produit.

Certains comme SULLIVAN et JONES, DESAIVE et collaborateurs, ont employé la *voie artérielle* pour avoir une meilleure action dans le territoire correspondant et pour éviter les incidents généraux : malheureusement, on peut observer des thromboses ou des lésions des tissus adjacents.

— b) *La posologie* est variable suivant les auteurs et il faut distinguer les partisans des doses modérées et des doses fortes.

== *Les doses modérées sont caryoclasiques*, en bloquant les mitoses au stade de la prophase. CHEVALLIER, BILSKI-PASQUIER, CHRISTOL et BOIRON préconisent l'administration prolongée de doses réduites : on commence par un demi-milligramme le premier jour, tous les deux jours on augmente la dose jusqu'à un maximum de 4 mgr. ; on arrive ainsi à un total de 25 à 60 mgr. en 25 à 30 jours. MARCHAL, MALLET et DUHAMEL commencent par 3 ou 4 mgr. et, en espaçant les injections de 2 ou 3 jours, parviennent à un total de 22 à 25 mgr. (doses adoptées par DAMESHEK et STORTI).

== CRAVER, JUSTIN-BESANÇON et ses collaborateurs sont partisans des *doses fortes cytotoxiques* : elles correspondent à la dose classique de 1/10 de mgr. par kilo de poids et par jour, soit en une seule injection, soit répartie en deux injections, à 12 heures d'intervalle ; on arrive ainsi chez l'adulte à un total de 25 à 30 mgr. environ en 4 ou 5 jours. Cette dernière technique a été adoptée par l'Ecole Lyonnaise, avec les nuances que nous étudierons plus loin. Tous les auteurs sont d'accord pour admettre qu'il est impossible de prévoir les effets de la moutarde à l'azote, surtout en ce qui concerne la Maladie de HODGKIN. Les résultats sont variables avec chaque sujet et ne sont pas proportionnels à l'importance des doses ; le test de sensibilité cutanée, proposé par ALEKSANDROWITZ ne permet pas de juger de la tolérance individuelle. La posologie devra donc *s'adapter* à chaque malade, suivant son état général, son poids, son état sanguin, suivant le caractère évolutif de l'affection et, surtout suivant la tolérance au produit.

— II) INCIDENTS ET SURVEILLANCE.

— a) En effet, ce traitement est responsable d'INCIDENTS plus ou moins précoces et plus ou moins graves.

α = *Les réactions précoces* sont fréquentes, mais sans gravité. Localement, on observe parfois des signes d'inflammation transitoire le long de la veine utilisée, surtout si l'injection a été très difficile.

Les *inconvenients généraux* sont variables, mais parfois impressionnants. Au cours de la première heure, le malade présente inconstamment un choc avec frisson, tachycardie, clocher thermique et hypo-

tension artérielle, attribué par certains à la destruction de la cholinestérase ; ce choc, souvent à peine perceptible, se manifeste surtout lors de la première injection. Beaucoup plus fréquentes, on peut même dire presque constantes, sont les nausées avec ou sans vomissements, qui interdisent ou gênent beaucoup l'alimentation et qui peuvent s'accompagner de diarrhée.

MARINONE a étudié d'autres incidents, faisant partie du « *syndrome d'arrêt mitotique* » ; on peut observer des conjonctivites, des stomatites, des ulcérations vulvo-vaginales, des dermites, rarement des troubles génitaux. Ces incidents s'observent surtout en fin de série ou à la 3^e ou 4^e cure. Certains ont signalé l'apparition de foyers congestifs pulmonaires sans gravité (JUSTIN-BESANÇON et CHEVALLIER). MARCHAL a vu apparaître un subictère, la chimiothérapie n'étant pas toujours inoffensive sur le foie ; de même, il a pu constater un autre inconvénient : la ménopause artificielle. Enfin KOHLER signale, dans 6 cas, l'apparition d'un zona typique dont l'éruption a cédé avec l'interruption du traitement.

Les incidents digestifs, les plus fréquents, peuvent être évités si l'on prend la précaution de traiter les malades strictement à jeun. On pourra en outre, associer à la moutarde à l'azote, pour en faciliter la tolérance, une série de médicaments d'efficacité inconstante : barbituriques, atropine et scopolamine, piridoxyne-hydrochloride (KIELER), morphine et ses dérivés, qui souvent peuvent être très efficaces s'ils sont bien supportés, enfin choline et méthionine. Surtout on commencera par des doses plus modérées permettant de réduire les troubles initiaux, d'accroître la tolérance du malade et de poursuivre ensuite le traitement, même à doses importantes.

β = *Les accidents hématologiques* surviennent dans les jours succédant au traitement ; ils ont plus de gravité, et incitent à la prudence, car ils sont imprévisibles. Les réactions médullaires sont variables avec chaque sujet, elles ne sont pas proportionnelles aux doses administrées, et les chiffres antérieurs ne permettent pas de prévoir les différentes réactions.

— Les altérations de la *série rouge* sont le plus souvent bénignes et transitoires. On observe généralement une baisse légère des globules rouges, mais parfois aussi une augmentation des hématies, due, pour JUSTIN-BESANÇON, à une réduction de la masse sanguine accompagnant le traitement ou bien à une stimulation de l'érythropoïèse.

— Par contre, l'action sur la *lignée blanche* est plus importante et a fait l'objet de travaux de JACOBSON, JUSTIN-BESANÇON, BENDA, STORTI et MARINONE. Après une brève poussée leucocytaire, survenant immédiatement après l'injection, la chute des globules blancs est constante, surtout dans les formes leucopéniques, facilement expliquée par l'action élective sur la granulopoïèse médullaire. Cette chute porte surtout sur les polynucléaires, mais sans déséquilibre important de la formule. Elle atteint son pourcentage le plus bas (2.000 à 3.000) très souvent, 12 à 15 jours après la fin du traitement. Par des myélogrammes successifs, il faudra s'attacher à déceler des signes d'hypoplasie médullaire dès leur apparition. Mais ces altérations médullaires sont presque toujours réversibles en 20 à 30 jours ; les globules blancs remontent ensuite, la formule se normalise, à moins que la moëlle n'ait été trop fortement touchée ; une *leucopénie excessive* (inférieure à 2.000) *et persistante*, surtout si le myélogramme est hypoplasique *contre-indique* la poursuite et la reprise du traitement. Sinon, on risque de voir s'installer une *aplasie médullaire* grave, le plus souvent mortelle, associée à des foyers de nécrose hépatique (DAMESHEK).

— Les *plaquettes* présentent un fléchissement fréquent (20 % des cas) mais modéré et il est exceptionnel de voir apparaître des accidents hémorragiques avec ou sans fragilité capillaire.

— b) Ces réactions imprévisibles nécessitent une SURVEILLANCE HÉMATOLOGIQUE (numération, formule et myélogramme) des plus strictes, pendant toute la durée du traitement et pendant les trois semaines qui suivent la fin de celui-ci. On évitera ainsi les inconvénients sanguins ; actuellement d'ailleurs, l'emploi de la moutarde à l'azote n'expose plus aux dangers signalés lors des premiers essais, et la baisse leucocytaire est toujours bien supportée.

Si malgré toutes les précautions prises et la surveillance exercée, surviennent des accidents sanguins, on aura recours aux excitants de l'hématopoïèse : acide folique, vitamines du groupe B, nucléotides du pentose, vitamine K (s'il y a des hémorragies), transfusions largement administrées. Les accidents d'hypoplasie médullaire pourront être traités avec succès par la cortisone. Enfin FELLINGER et REIMER à Vienne, ont proposé dans les cas d'agranulocytose, l'emploi d'hormones hypophysaires purifiées.

— III) REPRISE DU TRAITEMENT ET ASSOCIATION THERAPEUTIQUE.

Les résultats ne sont que temporaires ; ils décideront de la reprise du traitement et de son association possible à d'autres thérapeutiques cytotoxiques, la radiothérapie en particulier.

— a) *La répétition des cures* est nécessaire par suite de l'évolution par poussées de la maladie, et de la durée relativement brève de la rémission. Les auteurs conseillaient, en général, de laisser un intervalle de 6 à 8 semaines, au minimum, entre deux séries successives, *l'action du médicament semblant se poursuivre pendant un mois environ* et l'accumulation pouvant être redoutée ; ils conseillaient aussi de réduire les doses lors des séries ultérieures, en raison d'une sensibilisation du malade vis-à-vis du produit. En réalité, on peut ramener, sans inconvénient, cet intervalle à *deux ou trois semaines*, les effets accumulatifs du produit n'étant pas prouvés (STORTI). Pratiquement, la reprise du traitement, qui peut être envisagée environ 4 à 5 fois, sera décidée d'après la tolérance et d'après les résultats obtenus. En effet, comme le font remarquer CHEVALLIER et ses collaborateurs, tout dépend de la durée de la rémission : si celle-ci se prolonge pendant plusieurs mois, on pourra envisager une nouvelle série de moutarde azotée ; dans le cas contraire, ou si les lésions sont devenues réfractaires, mieux vaut alterner avec une autre thérapeutique.

— b) *L'association avec la radiothérapie* permet, en effet, d'augmenter réciproquement la potentialité d'action des deux techniques (STORTI). Initialement, les craintes d'aplasie médullaire, par superposition des actions lytiques, faisaient respecter un intervalle de 6 semaines à 2 mois entre les deux traitements, si la radiothérapie était la première, de 1 mois, dans le cas contraire (JUSTIN-BESANÇON).

Mais si cette règle était vraie, lorsque, au début de l'utilisation de l'ypérite, on s'adressait uniquement aux « laissés pour compte » de la radiothérapie, elle n'est plus aussi rigide actuellement où l'association est indiquée au cours du traitement des formes à évolution lente. Tous les auteurs s'accordent pour *écourter l'intervalle* entre les deux thérapeutiques, mais leur opinion diverge lorsqu'il s'agit de savoir quelle méthode utiliser pour le traitement initial.

— Certains, comme JUSTIN-BESANÇON, MARCHAL, KARNOFSKY, ALPERT, HEILMEYER et HARWERTH préfèrent l'association *moutarde azotée-radiothérapie*. Le dérivé nitré sensibiliserait les lésions granulomateuses aux irradiations, ce qui éviterait les réactions dues aux rayons, par suite de l'emploi de doses moindres. La radiothérapie locale interviendrait comme traitement complémentaire des foyers résiduels et l'association permettrait « d'aboutir rapidement aux plus brillants résultats et avec les moindres risques » (MARCHAL). De plus, dans les formes radorésistantes, elle atténuerait cette résistance et les rayons X pourraient être repris avec succès.

— L'association inverse *radiothérapie-moutarde azotée* est préconisée par d'autres auteurs (CRAVER, STORTI, DI PIETRO et GIACOMELLI). Les résultats seraient meilleurs et de plus longue durée, surtout si la moutarde est administrée en période de rémission. Dans les formes chimio-résistantes, enfin, la radiothérapie aurait à son actif de nouveaux résultats.

— D'autres utilisent les deux méthodes presque *simultanément*. MAYER préconise, dans les cas où il n'y a pas de leucopénie, après une série d'ypérite, une irradiation locale ne dépassant pas 800 r. ROSE et TUCKER pratiquent, immédiatement après la cure de moutarde azotée, une irradiation sur une ou plusieurs localisations, en donnant une dose de 6 à 800 r.-tumeur ; le traitement n'est pas renouvelé avant trois semaines, et seulement si l'hémogramme est normal. Les rémissions obtenues sont importantes. Enfin, CHEVALLIER et ses collaborateurs, dans les formes diffuses ou dans les localisations rebelles à la thérapeutique habituelle, ont obtenu des résultats intéressants et n'ont observé aucun accident, en alternant un jour de la moutarde, un jour des rayons.

— En fait, il existe de nombreux cas d'espèce et le choix du mode d'association est avant tout une question d'opportunité et d'expérience clinique. L'association des deux méthodes, chez des malades en bonnes conditions générales et sous couvert d'une surveillance particulièrement attentive, est un principe adopté dans le traitement de la grande majorité des Maladies de Hodgkin ; il permet d'obtenir des résultats de meilleure qualité et de plus longue durée.

— IV) LES METHODES UTILISEES POUR LE TRAITEMENT DE NOS MALADES ET NOS RESULTATS.

Depuis 1949, date à laquelle le dérivé ypérite a été utilisé pour la première fois dans le service du Professeur CROIZAT par M. REVOL, 40 de nos malades (24 hommes et 16 femmes) ont été traités par la moutarde azotée ; celle-ci a été utilisée seule (3 cas) ou en association avec la radiothérapie (37 cas).

A) LES TECHNIQUES

— I) *La technique d'administration du méthyl bis β chloro-éthylamine* a été à peu près identique dans tous les cas.

— La *dose journalière* est, en principe, de 3 mgr., puis, dès la deuxième injection, de 5 mgr. Au début de l'utilisation du produit, nous relevons 5 fois des doses de 2 ou 3 mgr., et, plus tard, trois fois des doses de 6, 9, ou même 10 mgr. Les injections sont faites quotidiennement, après avoir observé un délai de 1 jour après l'administration de la première dose.

— La *dose totale* est ainsi donnée en 4 à 8 jours au maximum ; deux fois cependant, en 1949, nous avons utilisé des doses modérées, étalées sur 10 à 15 jours. Suivant les cas, la dose totale de la première cure a été variable :

- 10 fois la dose est inférieure à 20 mgr (1949) ;
- 19 fois la dose est comprise entre 25 et 30 mgr ;
- 8 fois la dose est supérieure à 30 mgr ;
- 1 fois la dose a été de 40 mgr.

— La *dose moyenne* est de 25 mgr, la dose minima de 11 mgr (un enfant de 6 ans a reçu, en tout, 8 mgr).

— Depuis 1952, on utilise, dans le service du Professeur CROIZAT, et dans les cas où le traitement est bien toléré, les *doses fortes*, en adoptant le *schéma suivant* : chez l'homme 3, 5, 5, 5, 5, 5, 5 (33 à 35 mgr), et chez la femme 27 à 30 mgr, toujours en tenant compte du poids des malades. Les injections sont faites tôt le matin chez un sujet à jeûn depuis la veille ; elles sont précédées et suivies de l'administration d'antinauséux (chlora ou étanautine) et d'atropine, parfois de barbituriques ou encore de chlorpromazine ; le pro-

duit est poussé dans la veine entre deux injections de 20 cc. de sérum physiologique. Le malade ne s'alimente que 9 à 10 heures après. On associe des complexes vitaminés et des transfusions.

== En prenant ces précautions, nous avons noté *peu d'incidents*. Si nous considérons non seulement notre groupe de 40 malades, mais aussi 34 autres malades déjà traités antérieurement avant leur entrée à l'Hôpital Edouard-Herriot, nous avons observé, lors de la première cure, des réactions précoces d'ordre digestif (nausées, vomissements) dans moins des 2/3 des cas. D'autres incidents plus gênants ont été constatés lors de la répétition des cures :

- diarrhée : 1 cas,
- vulvite : 1 cas,
- réaction prurigineuse passagère : 1 cas,
- glossite : 1 cas,
- œsophagite (à la troisième cure) : 1 cas,
- subictère : 1 cas.

Enfin, nous avons observé une intolérance digestive totale qui nécessita l'arrêt du traitement et la reprise de la radiothérapie ; deux malades, présentant des grossesses méconnues ou cachées, ont *avorté* dans les semaines qui ont suivi le traitement.

Comme nombre d'auteurs actuellement, nous avons observé *peu d'incidents hématologiques*. Une baisse importante des leucocytes n'a été constatée, en fin de traitement, que 2 fois (2.000 globules blancs) avec hypoplasie médullaire légère. Ces troubles ont été rapidement jugulés par les transfusions. Il en a été de même dans 2 cas où s'est produite une chute des hématies à 2.500.000. Par contre, 11 fois nous avons noté une augmentation du nombre des globules rouges sous l'effet de la moutarde.

== La *répétition des cures* a été nécessaire chez la plupart de nos 40 malades. Voici le détail du nombre total de cures :

- 18 fois : 1 cure,
- 8 fois : 2 cures,
- 8 fois : 3 cures,
- 4 fois : 4 cures,
- 1 fois : 6 cures,
- 1 fois : 9 cures.

Nous ne connaissons pas la dose totale administrée à ce dernier malade, mais, dans une forme lente, elle a été de 145 mgr. en 4 cures, alternées avec les irradiations, et échelonnées sur 22 mois.

— 2) *L'association avec la radiothérapie locale* a été réalisée de diverses façons, l'irradiation précédant ou succédant la cure de moutarde azotée après un délai de un mois environ. Ce délai a été encore plus court dans les cas où la moutarde a été associée systématiquement après l'irradiation.

B) LES RESULTATS

Du fait du petit nombre de malades, de leur sensibilité individuelle au traitement, de la variété des formes évolutives et des différents modes d'association, il nous est très difficile d'exposer nos résultats ; d'autre part, la concision du texte des observations ne nous a souvent pas permis de connaître exactement l'action de la thérapeutique.

— I) LES RÉSULTATS IMMÉDIATS.

— a) Nous avons déjà parlé des *modifications sanguines* observées et notamment de l'action de l'ypérite, dans les formes anémiques légères.

— b) L'action du méthyl-chloro-éthylamine *sur les signes généraux* de la maladie est rapide et souvent spectaculaire, parfois dès la troisième injection. L'état général est très heureusement et rapidement amélioré et l'on est surpris parfois de la boulimie qui succède aux nausées ayant accompagné les injections. Le malade éprouve une véritable sensation de bien-être, « d'équilibre nouveau », et reprend du poids. La courbe thermique amorce un lysis dès la troisième injection ou même s'abaisse brusquement (chez 3 de nos malades atteints de formes rapides, la fièvre a disparu avant la fin de la cure). Dans les formes aiguës, on note rarement une variation de la courbe et même sous traitement des poussées fébriles peuvent se déclencher. Le prurit s'atténue plus ou moins rapidement, ce qui amène un soulagement spectaculaire dans certains cas ; mais sa disparition n'est pas constante. Il n'en est pas de même des sueurs nocturnes, si désagréables pour le malade.

Ainsi, les phénomènes généraux sont remarquablement influencés par la moutarde, souvent avec une rapidité et une constance auxquelles la radiothérapie n'avait pas habitué.

— c) *Sur les manifestations fonctionnelles diverses*, la moutarde azotée a souvent des effets très sensibles :

— La toux et la dyspnée des localisations médiastinales peuvent être améliorées, comme nous l'avons observé 6 fois sur 14 cas ; de même, la dysphonie peut être influencée.

— L'œdème des membres provoqué par des adénopathies profondes peut aussi régresser (5 cas).

— Surtout, les *phénomènes douloureux*, dus aux adénopathies abdominales ou aux localisations osseuses, subissent une nette régression ou disparaissent parfois : sur 5 cas, nous avons observé 1 succès magnifique, 2 améliorations nettes et 2 résultats médiocres.

— d) *L'action sur les signes propres de la maladie* est variable avec chaque malade et avec la localisation.

— Nous avons déjà signalé la plus grande sensibilité des formes histologiques purement cellulaires.

— *Les adénopathies*, et en particulier les masses ganglionnaires superficielles volumineuses, sont souvent plus rapidement influencées que par la radiothérapie (MARCHAL, TUCKER). Les adénopathies peuvent disparaître complètement ; mais, bien souvent, après l'arrêt du traitement, on constate la persistance de nodules lymphatiques incomplètement stérilisés. Les radiographies objectivent la régression et rarement la fonte complète des *adénopathies médiastinales* (3 fois sur 21 cas). D'autre part, *dans les cas urgents*, où le malade est intransportable du fait de signes de compression médiastinale grave, l'action rapide de la moutarde est très utile. Mais, bien souvent, les adénopathies médiastinales sont chimio-résistantes et doivent ensuite être irradiées.

Les ganglions rétro-péritonéaux et abdominaux, ainsi que les troubles de compression qu'ils entraînent, réagissent peut-être mieux à la moutarde qu'à la radiothérapie : MM. CROIZAT et PINET ont ainsi observé, à la fin du traitement, chez deux de nos malades, la disparition totale de perturbations très importantes observées sur le *transit du grêle*. D'autre part, nous avons noté une très nette amélioration d'un ictère par compression (2 cas). Enfin, chez une malade de M. REVOL, entrée à l'hôpital avec un syndrome de *sténose œsophagienne* complète, clinique et radiologique, et d'origine extrinsèque, nous avons vu la dysphagie totale disparaître dès le troisième jour : l'action du

médicament a été tout aussi spectaculaire, lors d'une récidive identique, six mois après.

== Mais la *rate* et le *foie* sont moins sensibles et certaines spléno et hépatomégalies restent rebelles à la médication. Cependant, dans 4 cas sur 22, nous avons observé la disparition complète d'une splénomégalie légère, mais de date récente.

== La moutarde a une efficacité variable sur les différentes *localisations viscérales* de la Maladie de Hodgkin. Nous avons déjà parlé de son action sur les douleurs osseuses ; malheureusement, le résultat n'est pas identique sur les lésions anatomiques, excepté dans les cas de lésions périostées ; nous avons ainsi observé la diminution très nette d'une plage d'ostéolyse développée aux dépens de la table externe du sternum.

Les localisations *nerveuses* seraient améliorées, pour DREYFUS, dans 50 % des cas. Nous avons vu, sous l'action du médicament, disparaître une paralysie faciale et s'amender les troubles sensitifs et les douleurs radiculaires de 3 malades paraplégiques.

L'action sur les *lésions cutanées* peut être particulièrement favorable (3 fois sur 6). D'autre part, nous avons observé une régression importante de lésions localisées à tout le *système amygdalien*, résultats complétés ensuite par la radiothérapie.

Les *localisations pulmonaires* ainsi que les *épanchements pleuraux* ne semblent pas très nettement influencés, tout au moins sur le plan radiologique. Par contre, chez un malade personnel de M. REVOL, nous avons observé la disparition totale clinique et radiologique d'une *péricardite granulomateuse*.

Une amélioration très nette a été signalée par FAURE, ALÉONARD et PEYRUSSE chez un malade présentant une tumeur rectale avec syndrome occlusif.

== Enfin, les cas déjà traités par les rayons réagissent souvent à la moutarde aussi bien que les cas vierges, même s'il s'est établi une radio-résistance ou s'il s'agit de cas réfractaires (HOSTER et DOAN, JONES) ; il semble que, parfois, l'usage de la moutarde à l'azote atténue cette résistance antérieure et permette de reprendre avec succès les rayons X.

Malheureusement, cette action remarquable sur un certain nombre des manifestations de la maladie est de courte durée et la première rémission obtenue n'est pas aussi longue qu'avec la radiothérapie.

— II) LA PREMIÈRE RÉMISSION.

Comme pour la radiothérapie, on peut apprécier l'efficacité du traitement par l'étude de la qualité de la première rémission consécutive à l'emploi du médicament, d'après les données de l'examen, le « confort » apporté au malade, et d'après la durée plus ou moins importante des résultats.

Nous devons cependant considérer d'autres facteurs : les résultats dépendent de la forme évolutive, des doses employées et des associations thérapeutiques.

—a) En effet, nos 40 malades ont été soumis à des *méthodes thérapeutiques variées* :

== Par la moutarde azotée pure, 3 hommes seulement ont été traités ; ils appartenaient au stade III (2 formes aiguës rapidement mortelles et 1 forme moyenne cutanéoprunigineuse).

== Le traitement d'attaque par la méthyl-chloro-éthylamine suivie de radiothérapie, à plus ou moins longue échéance, s'est adressé à 14 malades (9 hommes et 5 femmes), en moyenne 7 mois après le début clinique de l'affection. Tous ces malades faisaient partie aussi du stade III (9 formes rapides et 5 formes moyennes ou lentes, dont 1 forme neurologique).

== L'emploi de la moutarde azotée succédant à la radiothérapie a été dicté par l'échec ou l'insuffisance des irradiations ; mais elle a été aussi un *complément de principe*.

Dans ce groupe, le plus important, figurent 23 malades (16 hommes et 12 femmes). Au moment de l'administration du poison mitotique, 19 faisaient partie du stade III, 3 du stade II, et 1 du stade I (3 formes rapides, 17 formes moyennes ou lentes, enfin pour les 3 autres cas, nous ne pouvons encore définir le type évolutif, le recul étant insuffisant).

On peut ainsi constater le nombre de formes multirégionales (36 cas), auquel les trois types de traitement se sont adressés : presque tous les malades appartenaient au stade III et l'étude des rémissions en fonction du stade nous a été impossible ; cette distinction est aussi très délicate pour les 4 malades des stades I et II traités depuis trop peu de temps.

—b) *L'examen clinique* nous a permis de les classer en 3 catégories :

== *Résultats complets*, c'est-à-dire disparition des signes généraux et locaux. Les 11 résultats complets ont tous été observés au cours du traitement de formes moyennes ou lentes (1 par la moutarde pure, 1 par l'association radiothérapie-moutarde azotée, et 9 par la même association mais à titre systématique).

== *Résultats incomplets*, avec persistance d'adénopathie ou de splénomégalie, rarement de signes généraux. Sur les 10 cas de cette série, tous traités par l'association radiothérapie-moutarde à l'azote de nécessité, nous avons noté 7 formes moyennes lentes et 3 formes rapides.

== *Résultats nuls* : parmi ces 3 échecs, deux fois il s'agissait de formes rapides traitées par la moutarde pure, et d'une forme moyenne ayant déjà subi de nombreuses séries de radiothérapie.

== Enfin dans notre groupe de 40 malades, nous avons observé 1 cas d'intolérance aux médicaments.

— c) *La durée de la première rémission.*

Tous les auteurs insistent sur la brièveté de cette rémission qui est toujours inférieure à celle de la radiothérapie ; la récédive s'observe inévitablement dans un délai de 3 semaines à 10 mois suivant les formes (MARCHAL).

— Nous ne pouvons faire état que de 29 cas chez lesquels ce délai est connu. Dans les 11 autres cas, nous n'avons pu le déterminer du fait de l'imprécision des observations et de l'interférence de l'action des rayons X ou du manque de recul.

— La durée moyenne, pour ces 29 cas, est de 4,5 mois, mais ce chiffre ne peut être retenu et nous devons considérer ce délai moyen en fonction de divers éléments :

== *La durée moyenne* des 20 cas traités par la radiothérapie et la moutarde, quel que soit le mode d'association, est de 3 mois ; pour les 9 malades traités par l'association de principe, elle est de 7,5 mois (il s'agit de granulomatose au début ou d'évolution lente).

== Si nous considérons maintenant la durée de la rémission *en fonction de l'évolutivité*, nous obtenons pour les 10 formes rapides, 1,8 mois, et pour les 19 formes lentes, 6 mois. Ces chiffres sont comparables à ceux d'autres auteurs (CHEVALLIER, DI PIETRO) ; HOSTER et DRATMANN par exemple, observent, dans les formes lentes,

une rémission de 4 à 8 mois, et dans les formes ténues une rémission de 2 semaines à 5 mois. ROSWITT, dans 85 % des cas, note des rémissions de 7 semaines.

— Les doses utilisées de moutarde à l'azote peuvent, peut-être, intervenir dans la durée du résultat ; malheureusement, nous avons trop peu de cas ayant reçu des doses faibles et il nous est impossible de comparer 2 groupes de malades.

— La répartition des 29 cas suivant la durée de la rémission s'établit ainsi :

- Moins de 1 mois : 2 cas
- Egale à 1 mois : 4 cas
- Egale à 2 mois : 7 cas
- Egale à 3 mois : 2 cas
- Comprise entre
3 et 6 mois : 4 cas
- Supérieure à
6 mois : 8 cas
- Egale à 12 mois : 2 cas

— Nous avons ainsi 10 malades, tous vivants actuellement, qui ont présenté une rémission supérieure à 6 mois. Tous ont reçu des doses comprises entre 25 et 35 mgr. de méthyl chloroéthylamine. Un seul malade, présentant une forme cutanéoprunigineuse, a été traité par la moutarde seule et la rémission était de 1 an. Parmi les 9 autres cas traités par l'association radiothérapie-moutarde, 6 l'ont été par l'association de principe.

— III) RÉSULTATS ET EFFICACITÉ DES CURES ULTÉRIEURES.

Le traitement a dû être répété à la demande, en respectant cependant un intervalle de sécurité de 3 semaines à 1 mois. Les résultats ultérieurs ont, en général, été inférieurs aux précédents. Si certains malades sont restés sensibles pendant longtemps au médicament, ses effets se sont épuisés en général et une chimio-résistance partielle s'est installée. Les résultats ont été, le plus souvent, très incomplets, et les signes d'intolérance variables avec chaque cas. La qualité des rémissions successives s'est atténuée, mais parfois on a eu la surprise d'obtenir des résultats intéressants, mais partiels, après échec de la

radiothérapie qui a pu être entreprise ensuite. A l'inverse, certaines formes chimiorésistantes ont vu leur sensibilité réapparaître par un traitement radiothérapique.

Au cours des cures successives, nous avons toujours utilisé des doses fortes et nous avons observé encore des résultats sur l'état général, les adénopathies ou les symptômes fonctionnels ; dans un cas, on a noté la diminution d'un épanchement pleural. La chimiorésistance est apparue en général à partir de la 3^e ou 4^e cure, surtout dans les formes anciennement traitées et dans les formes terminales ; nous ne pouvons donner le détail de nos résultats en raison du polymorphisme des formes évolutives et des modalités thérapeutiques.

— IV) RÉSULTATS ÉLOIGNÉS.

Pour les mêmes raisons, il est encore plus difficile d'apprécier les résultats globaux et nous devons encore les exposer d'après les méthodes thérapeutiques, pour essayer d'en tirer quelques indications.

— a) Nous avons déjà parlé des 3 malades traités par la *moutarde azotée pure* chez lesquels nous avons observé 2 échecs et 1 résultat satisfaisant.

— b) Nous séparerons les résultats de l'association des irradiations au poison mitotique, en 3 catégories (*les chiffres de la durée moyenne de la première rémission ont été calculés en fonction des résultats apportés par le traitement d'attaque ou par le traitement combiné, lorsque la succession des deux thérapeutiques a été immédiate*).

— Parmi les 14 cas, où la *moutarde* représente le *traitement d'attaque*, nous avons noté un échec dans une forme diffuse, 11 résultats incomplets dans les formes rapides ou moyennes, 1 résultat bon, mais transitoire, dans une localisation amygdalienne, enfin 1 résultat excellent dans une forme médiastinale et cutanée (ce malade ne présente pas de récurrence 26 mois après le début du traitement). La durée moyenne totale de la première rémission est de 7 mois. Sur ces 14 cas, 8 sont décédés : la survie moyenne totale à partir du premier traitement est de 21 mois (vivants et morts). L'état actuel des 6 cas vivants est variable : 3 sont en pleine poussée, 3 sont dans un état satisfaisant, 1 ne présente pas de récurrence.

— Dans 14 autres cas, la radiothérapie a été utilisée au début du traitement et l'administration de la moutarde azotée est survenue à la troisième récurrence post-radiothérapique, dans la moitié des cas. Ces indications d'absolue nécessité répondaient en général à des situations critiques au cours de formes anciennes. L'analyse de nos cas fait apparaître 2 échecs complets, 4 résultats partiels, 7 améliorations nettes, de durée plus ou moins importante et 1 résultat très bon au cours d'une forme médiastinale (malade ayant reçu, en 22 mois, 145 mgr. de moutarde alternés avec des séries de radiothérapie : il est actuellement vivant, après une évolution de plus de 8 ans et demi). La durée moyenne de la première rémission est de 6 mois et demi pour ces 14 cas et la moyenne de survie après traitement, de 39,6 mois. Cinq de ces malades sont actuellement vivants, mais tous sont en pleine évolution ; chez l'un d'eux cependant, nous avons observé un nettoyage spectaculaire d'une localisation médiastinale par la moutarde azotée, résultat que n'avaient pu réaliser les irradiations.

— Enfin, dans 9 cas, après la radiothérapie, la moutarde a été utilisée systématiquement et le plus rapidement possible (entre 7 jours et 4 mois). En éliminant les 3 cas pour lesquels le recul est inférieur à un an, nous avons observé 6 résultats excellents (1 malade reste depuis 2 ans sans traitement). Il s'agit de formes traitées au début. Dans ce groupe, rentre notamment un malade de M. REVOL : garçon de 6 ans, chez lequel l'association de principe a été réalisée après un curage cervical complet pratiqué par le Pr. DARGENT ; nous venons d'en avoir des nouvelles toutes récentes, et, plus d'un an après le début du traitement, cet enfant ne présente aucune récurrence.

La durée de la première rémission de ces 9 cas est de 9,8 mois et de 12,8 mois, si on élimine les 3 cas trop récents. Nous ne pouvons évidemment pas donner le chiffre de la survie de ces 9 cas traités depuis trop peu de temps.

D'une façon schématique, l'examen de ces trois séries comportant des types différents d'association radiothérapie-moutarde, donne les résultats suivants (Tableau XI) :

Tableau XI : résultats de l'association radiothérapie et moutarde à l'azote.

	Echecs	Résultats incomplets	Bons	Excellents
Série 1 : 14 cas (moutarde puis radiothérapie)	1	11	1	1
Série 2 : 14 cas (radiothérapie puis moutarde absolument nécessaire)	2	4	7	1
Série 3 : 9 cas (6 valables) Radiothérapie puis moutarde systématique.				6

La comparaison paraît nettement en faveur de la radiothérapie d'abord, suivie de cures ypéritées ; mais s'agit-il de cas comparables et ne doit-on pas supposer que les cas de la première série, où la moutarde fut initialement appliquée, étaient précisément les formes les plus étendues, donc les plus graves ; inversement, les cas de la troisième série, où la moutarde fut utilisée de façon systématique, sans raison particulière, avaient peut-être été considérés, dès le départ, comme les plus favorables.

Si nous considérons l'ensemble des malades traités par la moutarde à l'azote nous n'en avons QU'UN SEUL présentant UNE SURVIE DE PLUS DE CINQ ANS. Ce résultat s'explique sans doute par le petit nombre de nos cas (40) qui presque toujours présentaient des formes multirégionales.

— V) RESULTATS D'ENSEMBLE ET UTILITÉ DE L'ASSOCIATION AVEC LA RADIOTHÉRAPIE.

Ce n'est pas sur ce petit nombre de cas et d'après nos chiffres que nous pouvons prendre parti pour tel ou tel mode d'association. Contrairement à GELLHORN et COLLINS, la plupart des auteurs (BOLAND, NABARRO, MARCHAL, CHEVALLIER) s'accordent pour reconnaître la meilleure qualité des résultats depuis l'emploi de l'ypérite nitrée, tout au moins dans les formes multirégionales, car elle ne présente pas d'avantages sur la radiothérapie dans les stades précoces ; elle se révèle comme un auxiliaire indispensable dans le traitement palliatif

et ne peut remplacer la radiothérapie dans le traitement à visée curatrice (RHOADS, CRAVER et GILBERT).

Nous ferons quelques remarques sur la *nécessité et l'utilité* de l'association des deux grandes méthodes caryolytiques en nous basant sur les travaux de différents auteurs et sur les observations de MM. CROIZAT, REVOL, PAPILLON et PINET.

— a) LES AVANTAGES ET LES INCONVÉNIENTS de chaque méthode ont été bien étudiés par JUSTIN-BESANÇON et ses collaborateurs et par DI PIETRO et GIACOMELLI.

— La moutarde à l'azote a pour elle l'avantage d'avoir une action rapide, une tolérance meilleure, et de procurer une sensation de bien-être au malade que ne peuvent lui donner les irradiations ; de plus, son administration ne nécessite pas une hospitalisation longue et elle peut être utilisée même en dehors de tout centre spécialisé. Elle peut sensibiliser des formes radio-résistantes ou des formes mal radio-curables. Par contre, du fait de la dilution dans la masse sanguine, il est difficile de déterminer exactement la dose donnée : elle n'a pas, d'autre part, un effet sélectif et agit sur tous les tissus ; enfin, elle n'a qu'une action incomplète et temporaire sur les diverses manifestations de la maladie, en particulier sur les adénopathies qu'elle ne peut stériliser comme le fait la radiothérapie.

— La radiothérapie agit peut-être plus lentement et ne peut étendre ses bienfaits à toutes les localisations à la fois ; en outre, on peut observer des ennuis cutanés gênants. Mais ses effets, notamment sur les adénopathies, sont le plus souvent de qualité parfaite ; surtout elle procure des rémissions beaucoup plus importantes, le but du traitement, rappelons-le, n'étant pas d'obtenir un résultat spectaculaire, mais un résultat durable.

— b) L'ASSOCIATION des deux méthodes permet d'utiliser leurs avantages respectifs ; leurs inconvénients peuvent être évités, si l'on s'adresse à des sujets en bon état général, sous la protection de traitements stimulants et d'une surveillance hématologique attentive. Dans cette association, la moutarde à l'azote peut intervenir avant ou après les rayons X.

— Nous avons déjà parlé de l'atout supplémentaire qu'elle apporte dans les formes multiganglionnaires chez lesquelles le choix du mode d'association sera variable.

== Il en est tout autrement *lors du traitement initial* ou lors de l'irradiation de la première récidue, dans les formes dites moyennes ou lentes.

• == Si la *moutarde* représente le *traitement initial*, son action diffuse permet d'obtenir des résultats immédiats excellents, mais une irradiation complémentaire sera le plus souvent nécessaire et l'efficacité de celle-ci pourra être moindre ; on peut ainsi observer de fausses rémissions. Il nous semble que dans ce cas « tout se passe comme si la moutarde à l'azote, sur un terrain vierge, était très active, mais dispersait ses effets sans pouvoir obtenir de succès complets » ; elle a peut-être l'avantage de « déblayer le terrain » et de *localiser* le problème de l'irradiation ultérieure, mais d'une manière non satisfaisante : l'examen clinique, en effet, ne permet pas toujours de déterminer exactement la localisation sur laquelle devront porter les efforts du radiothérapeute.

• == Par contre l'emploi de la moutarde *en complément* de la radiothérapie, est plus utile. En effet, si cette dernière permet d'obtenir le plus souvent des résultats excellents dans les formes loco-régionales, on peut observer des résultats incomplets, malgré l'importance des doses distribuées ; l'impression clinique n'est pas celle d'une rémission franche : un examen minutieux décèle, dans un creux axillaire ou sus-claviculaire, un nodule lymphatique devenu invulnérable aux agents physiques, le médiastin demeure suspect, un léger fébricule vespéral ou une asthénie persistent. La moutarde pourra être utilisée alors avantageusement et permettra de « liquider » les foyers résiduels de l'irradiation.

• == Il nous semble encore plus logique d'*associer systématiquement la moutarde à l'azote en pleine période de rémission radiothérapique* (CRAVER, DI PIETRO et GIACOMELLI, CROIZAT, PAPILLON et PINET), surtout lorsque le médiastin a été initialement intéressé (DAMESHEK). En effet, dans ce cas, le traitement radiothérapique antérieur restreint le domaine d'application de la moutarde à l'azote dont l'action ne sera pas dispersée ; elle permettra ainsi d'apporter l'apparence d'une guérison clinique et même anatomique vers laquelle tendent tous les efforts.

Cette *association de principe* nous est apparue, d'après un certain nombre de cas ainsi traités, *d'une grande utilité* : elle nous a permis semble-t-il, d'assurer une stérilisation plus complète des divers foyers,

d'apporter un réel « confort » au cours de rémission de meilleure qualité et de plus longue durée.

Il faudrait évidemment, pour fournir la preuve de cette impression clinique, pouvoir apporter quelques chiffres en comparant les durées moyennes de la première rémission et de la survie après traitement chez un certain nombre de malades se présentant avec la même forme évolutive, les uns par la radiothérapie seule, les autres, par l'association de principe ; malheureusement, cela nous a été impossible.

Il existe cependant un léger écueil à cette méthode : la cure complémentaire de moutarde est souvent difficile à faire accepter par le sujet qui n'en voit pas l'utilité, la radiothérapie lui ayant apporté l'impression d'une fausse guérison. L'hématologiste et le radiothérapeute s'emploieront à le convaincre de la nécessité de ce traitement systématique.

• = Cette association de principe trouve encore son utilité dans deux circonstances :

— dans les formes régionales ou diffuses, la moutarde pourra localiser le problème radiothérapique et une nouvelle série d'ypérite viendra parfaire le résultat des irradiations ; cet « encadrement » de la radiothérapie par 2 cures d'ypérite est assez séduisant et permet peut-être de cumuler les avantages des cures pré et post-radiothérapiques.

— Lorsque, au cours d'une irradiation intensive, surviennent des ennuis cutanés, on peut entreprendre une cure, en quelque sorte « intersalaire », de poison mitotique qui permettra d'assurer la restauration des plans cutanés, d'éviter une perte de temps précieux et de reprendre les irradiations dans un délai assez court.

Ces diverses constatations vont nous permettre de préciser les indications du traitement.

VI) INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS.

— A) LES INDICATIONS de l'ypérite nitrée et de ses associations sont d'une diversité extrême, il existe trop souvent des cas d'espèce. On ne peut établir de règle formelle : l'indication sera dictée par l'évolution clinique : on peut en effet observer des formes mono-ganglionnaires au début et d'évolution rapide, et des formes plurifocales d'évolution très lente. Toutefois, les indications de la moutarde azotée paraissent se situer sur 3 plans différents :

— a) Les premières peuvent être appelées : *indications d'absolue nécessité* : Ce sont les formes complexes avec hyperthermie et localisations multiples, les formes difficilement accessibles à la radiothérapie locale, c'est-à-dire les adénopathies abdominales, les atteintes viscérales : foie, rate, os, système nerveux, les localisations pulmonaires ou cutanées où une irradiation intensive pourrait donner des suites secondaires désagréables, du fait de la longue évolution de la maladie. Ce sont aussi les formes radio-résistantes, les formes localisées, avec intolérance aux irradiations, et enfin les « laissés pour compte » de la radiothérapie. Dans tous ces cas, elle apparaît « comme un palliatif utile mais sans portée réelle » (CROIZAT, PAPILLON, PINET).

— b) Plus intéressantes sont les *indications d'opportunité*. Il s'agit alors de discuter le rythme de son association avec la radiothérapie locale :

== *Avant l'irradiation*, elle trouvera une indication majeure dans les cas où un *problème d'urgence* se pose au clinicien : formes hyperthermiques, formes prurigineuses, formes très douloureuses et surtout formes avec troubles de compression : en effet, dans les syndromes d'*asphyxie grave* provoqués par d'énormes masses médiastinales, la moutarde à l'azote a l'avantage d'agir rapidement et de ne pas créer de phénomènes d'œdèmes péri-tumoraux. D'autre part, dans les formes pluriganglionnaires, elle permet de préparer le terrain à l'action de la radiothérapie.

== La moutarde azotée pourra être utilisée avec succès plus ou moins longtemps *après les séances de rayons X*, surtout dans les formes localisées où la rémission n'est pas franche et si le médiastin reste suspect : on pourra ainsi prolonger la durée du résultat. D'autre part, elle permet au cours des formes étendues, traitées depuis déjà longtemps, d'obtenir des succès inespérés, après échec ou insuffisance de la radiothérapie.

== En outre, le médicament pourra intervenir heureusement lorsque, *au cours du traitement radiothérapique*, surviennent des ennuis cutanés ou un tableau aigu. Pour CHEVALLIER, les deux traitements peuvent être d'ailleurs alternés quotidiennement avec succès dans les localisations diffuses ou rebelles (paraplégie, adénopathies médiastinales ou abdominales avec troubles de compression importants).

— c) Enfin, on peut parler d'*indications de principe*, dans le traitement initial des formes localisées, lorsque, à titre systématique, la moutarde représente un complément direct de la radiothérapie administrée, dans un but de véritable stérilisation, en pleine période de rémission.

— B) Le champ d'action du poison mitotique apparaît donc très vaste. Il existe cependant des CONTRE-INDICATIONS à son emploi.

En dehors des formes strictement localisées à une adénopathie où l'association chirurgie-radiothérapie est préférable, la moutarde à l'azote est applicable à tous les cas, même aux formes d'évolution subaiguë et aux malades cachectiques au stade terminal pour lesquels CHEVALLIER et JUSTIN-BESANÇON font des réserves. Par contre elle est contre-indiquée dans les formes avec leucopénie importante ou avec thrombocytopénie (ROSWITT et KAPLAN), dans les formes ictériques, plusieurs épreuves de la valeur fonctionnelle hépatique ayant montré l'absence de toute compression des voies biliaires (MARCHAL) ; enfin et surtout, dans les cas de coexistence d'une *gravidité* et d'une *granulomatose maligne*.

Ces quelques contre-indications n'entravent que très rarement l'utilisation de l'ypérite azotée. Mais la nécessité de son introduction, par voie intra-veineuse, a été à l'origine de la découverte de dérivés utilisables par voie buccale.

II) LE β NAPHTYL DI CHLORO-ETHYLAMINE (R. 48)

Ce corps découvert par HADDOW et ses collaborateurs, en 1948, a été utilisé, dans le traitement de la Maladie de HODGKIN par MATTHEWS, VIDEBAECK, INTROZZI et NINNI, SPIGLIATTI, RAMIOUL, JUSTIN-BESANÇON et CHEVALLIER.

— Il s'administre *per os* en comprimés de 100 mgr., à la dose de 100 à 400 mgr. par jour (parfois même 800 mgr.), pendant 3 semaines à trois mois. Certains, comme SPIGLIATTI, ont proposé son injection directe, en solution huileuse, dans les adénopathies superficielles.

— Il est mieux toléré que la méthyl-chloroéthylamine au point de vue digestif, mais un traitement trop prolongé peut exposer à des

dangers hématologiques plus importants : anémie, thrombopénie, leucopénie et même parfois agranulocytose. Mais surtout, on peut observer une *aménorrhée* par inhibition ovarienne ou des *complications vésicales* avec hématuries, dysurie et pour RAMIOUL, possibilité de cancérisation de la vessie. Ces différents incidents s'opposent à la répétition trop fréquente des cures prolongées.

— Cependant, il présente certains *avantages* : agression moins brutale des tissus hématopoïétiques, contrôle plus souple de la posologie, administration très facile et de façon ambulatoire, phénomènes secondaires très discrets.

— Ses effets cliniques ne sont pas immédiats et ne s'observent que pendant 1 à 3 semaines : amélioration de l'état général, régression du prurit et des douleurs ; mais il a une action plus nette sur les adénopathies. Les doses faibles étalées réagissent sur le tissu hématopoïétique : modifications de la série granulocytaire et stimulation de la série érythroblastique ; on observe d'autre part une augmentation de l'éosinophilie qui peut être interprétée, pour certains, comme une réaction de défense.

— Les rémissions sont de courte durée ; cependant RAMIOUL, sur 8 cas déjà traités par d'autres méthodes, a observé 3 rémissions satisfaisantes (5, 6 et 12 mois).

— Nous n'avons pas d'expérience personnelle importante ; parmi les deux cas traités à la dose de 300 mgr. par jour, nous avons une jeune femme (malade de M. FAVRE-GILLY) qui présentait une forme grave avec localisations pulmonaires de type macronodulaire ; pendant 2 ans, le médicament a toujours fait rétrocéder mais incomplètement les lésions radiologiques, bien que cette malade ait présenté quatre grossesses au cours de l'évolution de sa maladie.

— Il trouve son *indication* dans les formes d'emblée généralisées, dans les récives post-radiothérapiques, et comme traitement d'entretien de courte durée entre les irradiations et les cures de moutarde. Quoi qu'il en soit les résultats restent très moyens.

III) LE TRIETHYLENE-MELAMINE (T.E.M.)

A la suite de son étude expérimentale par KARNOFSKY, BURCHENAL et RHOADS, ce dérivé a été utilisé dans le traitement de la granulomatosé maligne tant en Amérique qu'en Europe.

== C'est une substance cytotoxique très puissante, mais elle a l'inconvénient de laisser les cellules de STERNBERG intactes, d'avoir une action dépressive très importante sur la moëlle, et d'entraîner l'atrophie des tissus hématopoïétiques.

== Le T.E.M. peut s'administrer par voie intra-musculaire mais surtout par *voie buccale*, à la dose de 2,5 mgr. à 5 mgr. par jour, 5 jours consécutifs chez un malade à jeun ; on arrive ainsi à la dose de 20 à 30 mgr. On interrompt le traitement 15 jours à 3 semaines ; on peut ensuite donner une dose de 2,5 mgr. par semaine ou toutes les deux semaines, si besoin est, en se basant sur le nombre de leucocytes. MEYER a pu donner ainsi des doses allant jusqu'à 165 mgr. ; mais il ne faut jamais faire de traitement continu.

== Il a l'avantage de pouvoir être administré de manière ambulatoire et d'être bien toléré au point de vue digestif. Mais les *risques hématologiques* sont plus importants que ceux de la moutarde à l'azote, les effets sanguins pouvant se prolonger 2 ou 3 mois après le traitement. Ils nécessitent une surveillance très stricte. Ainsi, DAMESHEK a observé dans 1/4 des cas, une anémie de type parfois aplastique, une thrombocytopénie dans 50 % des cas ; l'agranulocytose est aussi possible, et la leucopénie est variable avec chaque individu. Ces accidents surviennent quelques jours après le début du traitement, mais sont facilement évités. Dans certains cas, on a noté une alopécie légère.

== *Les résultats* sont moins rapides qu'avec la moutarde, mais sont de qualité comparable. L'action sur les adénopathies, sur le foie et la rate est notable ; les ulcérations cutanées sont parfois sensibles (MARINONE). Les rémissions seraient complètes dans 30 % des cas pour DAMESHEK. La durée de rémission est comprise entre 15 jours à 10 mois ; LINKE, sur 36 cas, en observe 18 avec une rémission de 8 mois. Les améliorations peuvent être considérables mais sont malheureusement transitoires.

== Ses *indications* sont celles de la moutarde ; on peut l'utiliser comme traitement d'entretien au cours de la rémission provoquée par

une autre thérapeutique, et surtout dans les formes généralisées ou radio-résistantes. D'autre part, du fait de sa bonne tolérance digestive, il trouverait, pour CRAVER, une bonne indication dans les localisations gastriques ; enfin, si l'état des veines du patient contre-indique l'emploi de la méthyl-chloro-éthylamine, il peut la remplacer avantageusement.

De toute façon, il est *contre-indiqué* dans les formes au début ou au stade terminal.

Nous avons peu d'expérience de ce produit dont l'utilité est très discutée : certains le comparent à l'ypérite nitrée, d'autres préfèrent cette dernière (HARWERTH, MARCHAL).

IV) LE TRIETHYLENE PHOSPHORAMIDE (T.E.P.A.) et le DIETHYLENE PHOSPHORAMIDE (D.E.P.A.).

Ces deux corps sont actuellement à l'étude en France à la suite des travaux de SYKES, KARNOFSKY, PHILIPS, BURCHENAL, FARBER et APPLETON).

Ils s'emploient par voie intramusculaire en solution huileuse ou mieux, per os, à la dose de 1 à 2 mgr. par kilo de poids ; on arrive à un total de 70 à 120 mgr. en 10 à 15 jours. Les auteurs ont observé des améliorations incontestables, mais inférieures à celles obtenues avec les produits déjà utilisés. Ils présentent les mêmes inconvénients hématologiques que le T.E.M. et nécessitent une surveillance hématologique rigoureuse ; il est, d'autre part, conseillé de ne pas reprendre le traitement en cas d'insuccès.

AUTRES MEDICAMENTS

— Certains, comme le *Myleran* ou *G.T.41* (dérivé du méthane) et la β *mercapto éthylamine*, n'ont donné aucun résultat.

— Par contre, d'autres corps chimiques se sont montrés actifs à des degrés divers.

— I) LA COLCHICINE.

La colchicine est utilisée par certains, comme ISCH-WALL et HUANT. C'est un excitant de la leucopoïèse, mais aussi un caryolytique d'une grande toxicité.

— Elle est utilisée par voie intraveineuse, à la dose de 1 à 3 mgr. tous les 2 ou 3 jours pour arriver à un total de 25 à 40 mgr. ; HUANT l'emploie par voie intramusculaire à doses plus fortes, rendues tolérables par l'adjonction d'acide ascorbique et de nicotamide.

— Elle n'entraîne pas d'incidents hématologiques mais elle peut être responsable d'éruptions cutanéomuqueuses et d'alopécie.

— Les adénopathies et la température sont influencées, mais la colchicine trouve son indication majeure dans les formes prurigineuses (ISCH-WALL). Les résultats sont temporaires, et les rechutes resteraient sensibles à la médication qui peut être ainsi active dans les formes radio et chimio-résistantes. SANTAVY et REICHSTEIN ont proposé récemment l'emploi, par voie buccale, d'un colchicoside moins toxique.

— II) L'ACTINOMYCINE C. (H.B.F.386).

Après la découverte de l'actinomycine A., en 1940, par WAKSMANN et WOODRUFF, l'actinomycine C est entrée dans l'arsenal thérapeutique à partir de 1949, avec les auteurs allemands (HACKMANN, SCHULTE et LINGS, MARTIN, HARWERTH). A la suite des succès relatifs obtenus dans la maladie de HODGKIN par ces auteurs, l'actinomycine a été utilisée en France dès 1953, et les différentes équipes de cliniciens qui se sont livrés à cette étude (Mme BERTRAND-FONTAINE, MALLARMÉ, SCHNEIDER et DEBRAY, GERNEZ-RIEUX, HUGUENIN, RAVINA, JANBON, OLMER et notre maître M. CROIZAT), ont exposé leurs conclusions lors d'une réunion en mars 1954.

— a) L'actinomycine C, la plus anciennement utilisée, est un *antibiotique* extrait du *Streptomyces Chrysomallus*. L'expérimentation a prouvé son action cytostatique : on observe le ralentissement de la croissance cellulaire, une inhibition du système lymphoïde et elle agirait directement sur le tissu lymphogranulomateux (HACKMANN) ; mais des contrôles cytologiques et histologiques ne révèlent cependant pas d'action notable sur le processus tumoral lui-même.

Pour exposer les modalités thérapeutiques et les résultats observés dans le service du Pr. CROIZAT, nous nous référons à la thèse de LACOSTE (Traitement des adénopathies malignes par l'Actinomycine C).

— b) La voie intramusculaire et sous-cutanée ayant été abandonnée par les auteurs, le produit est administré par *voie intraveineuse* chez

un sujet à jeun. Chez les 23 malades atteints de maladie de HODGKIN, la dose journalière a été de 400 gammas dilués dans 10 cc. de sérum physiologique, après avoir utilisé, pour les deux premières injections une dose de 200 gammas ; chez l'enfant, la dose est diminuée de moitié. Le traitement est poursuivi pendant 3 semaines environ jusqu'à un total de 8 à 9.000 gammas en moyenne. Les cures peuvent être répétées après un délai de 6 semaines. La dose totale minima a été de 4.200 gammas, les doses maxima de 12.000 gammas (en deux cures successives) et de 24.000 gammas (en trois cures).

— c) *La tolérance* locale et générale du produit est assez remarquable et MM. CROIZAT et LACOSTE ont observé peu d'*incidents* (en particulier jamais de réaction veineuse). Les troubles digestifs sont peu marqués : anorexie, nausées, exceptionnellement diarrhée ou subictère ; plus fréquents sont les accidents buccaux avec stomatite aphteuse ou ulcéralive, muguet, parfois glossite et pharyngite ; une alopecie est notée par tous les auteurs. Tous ces incidents, rencontrés surtout chez la femme, ont disparu en deux ou trois jours après la cessation du traitement. D'autre part, l'Actinomycine a souvent été mieux tolérée que la radiothérapie ou la moutarde à l'azote chez certains malades en mauvais état général.

— Des *examens biologiques* systématiques (numération, formule, myélogramme, prothrombine, hémoglobine, examen des urines) ont permis de vérifier son innocuité, en particulier sur la moëlle osseuse : *il n'y a pas de risque d'agranulocytose* : l'utilisation de ce produit n'entraîne pas non plus de troubles rénaux.

— d) Les *résultats* du traitement ne sont pas aussi favorables que ceux des auteurs allemands. Cependant, MM. CROIZAT et LACOSTE ont observé dans *la moitié des cas* et surtout chez la femme, des résultats assez intéressants.

L'état général est amélioré parfois de façon spectaculaire et la fièvre peut s'atténuer en trois ou quatre jours, même lorsqu'elle présente le type ondulant. Les adénopathies régressent de façon plus ou moins importante et plus ou moins rapidement. Dans un tiers des cas, les foyers médiastinaux sont influencés ; il en a été de même pour deux localisations pulmonaires importantes dont la régression radiologique s'est poursuivie après l'arrêt du traitement. Par contre, le prurit, la splénomégalie, l'hépatomégalie et les localisations osseuses sont rebelles au traitement ; la dyspnée, les douleurs abdominales et osseuses sont parfois améliorées.

On observe aussi un retour à la normale de la vitesse de sédimentation et de la leucocytose et, pour HARWERTH, une amélioration nette dans les formes leucopéniques ; enfin, l'étude électrophorétique des protéines sanguines montre une diminution des albumines et une élévation des alpha 1 et alpha 2 globulines.

— Malheureusement ces résultats ne se maintiennent pas : l'étude des 23 cas n'a pas permis à LACOSTE de préciser la durée des rémissions du fait de l'interférence d'autres thérapeutiques. Il lui a semblé cependant que, dans les deux mois qui suivent l'arrêt du traitement, on note une reprise évolutive de la maladie ; les cures successives d'actinomycine ont permis cependant d'observer de nouveaux résultats.

— e) L'actinomycine C apparaît donc, dans le traitement de la lymphogranulomatose maligne, comme un adjuvant mineur, pouvant être utilisé lorsque les autres thérapeutiques sont contre-indiquées ou en association avec celles-ci.

Actuellement, certains auteurs pensent que son association avec la radiothérapie et le traitement hormonal, l'emploi de doses plus importantes en perfusions intraveineuses pourrait améliorer les résultats jusqu'ici décevants. D'autres actinomycines sont actuellement à l'étude : actinomycine A, actinomycine B (LEHR et BERGER), actinomycine X (LINGE), l'actinomycine J₁ (HIRATO et NAKANISKI), substance anti-tumorale 289 (RAVINA).

IV — LES MOYENS BIOLOGIQUES

LES TRANSFUSIONS SANGUINES.

Les transfusions représentent de précieux auxiliaires et sont à mettre au premier plan ; on ne saurait trop conseiller de les utiliser largement, qu'il s'agisse de sang frais ou de sang conservé (le choix n'a pas d'importance). Elles ont souvent une action tonique générale, et aussi une action antithermique qui complète leur influence essentielle sur la moëlle osseuse et l'hématopoïèse ; il n'est pas certain qu'elles n'agissent pas plus directement sur le processus lui-même.

Quoi qu'il en soit, elles constituaient, avant l'avènement de l'hormonothérapie, la thérapeutique essentielle dans l'évolution galopante des formes aiguës et anémiques. A la période terminale, elles donnent l'impression au malade qu'on ne l'abandonne pas et lui laissent, par les améliorations passagères qu'elles entraînent, l'illusion qu'il peut encore guérir.

Mais elles peuvent intervenir aussi avec succès à toutes les périodes de la maladie. Elles sont indispensables pour réparer l'anémie constatée avant le traitement d'attaque radiothérapique ou chimio-thérapique, ou constatée au cours du traitement ; de plus, « toute poussée anémique au cours de la maladie de Hodgkin en est justiciable ».

Enfin, l'administration large des transfusions permettra au malade de mieux supporter un traitement conduit à doses fortes par les dérivés ypérités ou l'actinomycine.

LA CORTISONE ET L'A.C.T.H.

A la suite des travaux expérimentaux de PEARSON, ELIEL et RAWSON, de DOUGHERTY et WHITE, de QUITTNER et ASCHENASY, l'étude du mode d'action de l'hormonothérapie a été poursuivie chez l'homme.

— *Sur le plan hématologique général*, on admet que la cortisone a une action de stimulation sur la myélopoïèse et de freination sur la lymphoïèse avec lymphopénie, régression des ganglions et de la rate ; les modifications de l'érythropoïèse sont inconstantes. Mais, surtout, les recherches de FADEM, BERSON, JACOBSON et STRAUS ont montré l'*inocuité des hormones sur la moelle*, dont le fonctionnement est, au contraire, *stimulé* ; en outre, elles s'opposent à la libération de cellules souches dans le sang périphérique.

— *Sur le plan histologique*, elle n'a pas les propriétés des radiomimétiques. Elle possède avant tout une action anti-inflammatoire sur les réactions granulomateuses, mais laisse intactes les cellules de Sternberg, comme peuvent le montrer les ponctions ganglionnaires successives (MARCHAL, COSTE et MALLARMÉ) ; ce fait explique la fragilité et la fugacité des résultats.

— 26 de nos 170 malades ont été traités par la méthode hormonale : il s'agissait, la plupart du temps, de formes diffuses.

POSOLOGIE

— Pour la *cortisone*, l'administration *per os* est préférable ; il est indiqué de donner des doses progressives dans les premiers jours : 100, 150 mgr., puis 200 mgr. La dose totale, lors du traitement d'attaque, varie avec chaque malade, et suivant la tolérance. mais, en général, les cures ont été de 2 à 6 gr en moyenne, en 4 à 5 semaines. Une seule malade a reçu, à domicile, 21 gr de Cortisone en l'espace de 5 mois. Un traitement d'entretien peut être institué à dose plus faible, après avoir trouvé par tâtonnement, la dose minima correspondante « au seuil d'efficacité » (MARCHAL).

— L'A.C.T.H. est administrée par voie *intramusculaire* à la dose de 75 à 150 mgr par jour, et on est souvent amené à utiliser des doses moindres.

— Ces deux hormones peuvent être utilisées séparément, mais aussi successivement, comme le préconise MARCHAL. L'étude des 17 cétostéroïdes, des corticoïdes réducteurs et du test de THORN, n'apporte aucune indication pour le choix de l'une ou de l'autre hormone (J. BERNARD et DELTOUR). Cependant, pour MARCHAL, « si le test de Thorn est satisfaisant, on peut tâter le terrain par une courte série d'A.C.T.H. » ; en cas d'insuccès, on pourra lui substituer la cortisone et, à la fin de la cure, on pourra de nouveau utiliser, avec profit, des doses dégressives d'A.C.T.H. pour ne pas laisser s'épuiser la sécrétion cortico-surrénale.

— De toute façon, le traitement *ne doit pas être interrompu brusquement*, il nécessite un régime déchloruré strict et une surveillance attentive du malade: tension artérielle, urée, glycosurie et hyperglycémie ; il faudra systématiquement adjoindre des petites doses de chlorure de potassium pour corriger l'hypokaliémie, des diurétiques, des antibiotiques et des complexes vitaminés. Si ces précautions ne sont pas prises, on peut voir survenir des accidents plus ou moins graves.

INCIDENTS ET ACCIDENTS

Ce sont ceux constatés au cours de tout traitement par l'hormonothérapie.

Les incidents locaux, abcès ou hémorragie au point de piqure, sont évités par l'utilisation de la cortisone par voie buccale.

D'autres accidents sont plus ennuyeux :

— accidents vasculaires : surcharge circulatoire, poussée hypertensive (1 cas chez une malade traitée à domicile par de grosses doses), hémorragie cérébrale ;

— rétention chlorurée avec œdème généralisé (2 cas) ou œdème viscérale (pulmonaire ou cérébrale) ;

— accidents digestifs : aphtes, nouvelle poussée ulcéreuse, *perforation du tractus digestif* (surtout dans les formes gastriques et intestinales) qui revêt, le plus souvent, un aspect trompeur.

— On observe aussi parfois des troubles de la glycorégulation, des accidents infectieux aigus, ou encore un syndrome cushingoïde.

— *Réveil d'une bacilliose ancienne*, dont les risques sont plus grands au cours de la maladie de Hodgkin, dont on connaît la fréquente association avec la tuberculose. La rechute n'est pas annoncée par un virage de la cuti-réaction : elle ne peut donc pas constituer un test d'alarme. On peut observer différents aspects : caverne, granulie, ou caséification adéno-splénique. MILLIEZ a, d'autre part, observé une méningite foudroyante au cours du traitement.

— *Syndrome brutal d'insuffisance surrénale grave* qui peut survenir lors d'un arrêt brusque du traitement ; d'ailleurs, cette interruption a aussi l'inconvénient de provoquer des flambées évolutives.

— Certains ont noté une excitation psychique avec insomnie, pouvant aller jusqu'à la psychose (HEILMEYER).

— Enfin, on voit s'installer, généralement vers la troisième cure, *une cortico-résistance* qui contre-indique les cures trop prolongées et à doses trop importantes.

Tous ces accidents sont évités facilement par une surveillance régulière attentive en milieu hospitalier : sur nos 26 cas, nous n'avons relevé que 3 fois des incidents passagers.

LES RÉSULTATS

1) *Les résultats immédiats sur les signes généraux* sont souvent remarquables. L'état général du malade, ainsi que son moral, sont améliorés de façon spectaculaire, et, dans un cas désespéré, nous avons observé une véritable « résurrection », avec reprise de l'appétit et du poids, sensation de bien-être inconnue depuis longtemps. La température est aussi favorablement influencée, ainsi que le prurit : celui-ci a disparu dans 2 cas sur 4.

• Mais les résultats sur *les symptômes cliniques* et sur *les diverses localisations* sont plus variables et inconstants. L'action sur les adénopathies superficielles est satisfaisante dans les territoires périphériques et on peut assister à leur disparition (1 cas) ; par contre, les adénopathies profondes (médiastinales et abdominales) se sont toujours montrées résistantes. Contrairement à ce que MARCHAL et COSTE ont observé, nous n'avons constaté aucune amélioration dans 3 formes avec lésions cutanées. La splénomégalie, l'hépatomégalie, les lésions osseuses, les infiltrations pulmonaires et les épanchements pleuraux se sont montrés rebelles à la thérapeutique et nous avons observé, dans 2 cas, l'augmentation du volume de la rate. Enfin, pour CHEVALLIER, l'A.C.T.H. aurait une action favorable sur les localisations encéphaliques.

• Sur *les signes hématologiques*, l'action du médicament est très heureuse. Chez 3 malades anémiques, nous avons constaté une très nette stimulation de l'hématopoïèse. Par ailleurs, la leucocytose tend à se rétablir à la normale. MARCHAL a, en outre, observé la régression d'un ictère hémolytique au cours d'une forme anémique et aiguë.

2) *Les résultats éloignés* sont très décevants, les récives sont rapides. D'autre part, souvent les rémissions sont « dissociées », l'action des hormones ne se faisant sentir que sur tel ou tel symptôme.

Les différents auteurs ne s'accordent pas sur la qualité des résultats et certains contre-indiquent l'emploi de la cortisone et de l'A.C.T.H. dans le traitement de la maladie de Hodgkin (BURCHENAL). Cependant, MARCHAL, sur 35 cas, a observé 11 échecs et 24 rémissions de qualité variable ; STRAUS et JACOBSON, sur 10 formes avancées, ont noté 7 améliorations subjectives considérables. DAMESHEK et STICKNEY ont aussi observé quelques résultats brillants.

INDICATIONS DU TRAITEMENT HORMONAL

Au début de leur utilisation, la cortisone et l'A.C.T.H. ont été employées assez largement et, pour la majorité des auteurs, l'hormonothérapie a de nombreuses indications :

— Elle peut être utilisée *d'emblée*, dans les formes avec atteinte très marquée de l'état général et fièvre très élevée, où elle permettra l'usage ultérieur de la radiothérapie ou de la moutarde azotée ; dans les formes pseudo-septicémiques avec température ondulante persistante pendant des mois ; dans les formes galopantes aiguës d'emblée, avec anémie et leucopénie ; dans les formes spléniques ou abdominales ; dans les formes à localisations multiples, diagnostiquées tardivement, où la cortisone préparera le terrain à l'action de la radiothérapie.

— Elle trouve aussi ses indications *lors des échecs* des autres méthodes habituellement utilisées : lorsque la radiothérapie ou les radiomimétiques ne parviennent pas à juguler une poussée hodgkinienne, en particulier lorsque les phénomènes inflammatoires ou la fièvre persistent ; dans les formes cutanées et prurigineuses ; au cours des poussées anémiques ou des anémies hémolytiques (CRAVER) ; enfin, à la période maligne et terminale, après épuisement de toutes les autres thérapeutiques, la cortisone administrée avec prudence peut encore améliorer les cas désespérés. D'autre part, elle permet de sensibiliser le malade à l'action de la radiothérapie (MARCHAL).

Mais, du fait des risques de réveil d'une bacilliose, observés de plus en plus actuellement, MARCHAL conseille de *limiter les indications* de l'hormonothérapie aux seules formes aiguës d'emblée et aux formes terminales et de lui associer systématiquement de la streptomycine et de l'isoniazide.

— Mais il faut observer certaines CONTRE-INDICATIONS FORMELLES : localisations gastriques et intestinales de la lympho-granulomatose,

antécédents ulcéreux, bacillaires, diabétiques, cardio-vasculaires ou rénaux.

Tous les auteurs sont d'accord sur l'extrême brièveté des rémissions, sur le caractère éphémère des résultats (difficilement renouvelables par suite de l'hormono-résistance), sur l'absence d'inocuité du médicament ; son utilisation nécessite, en effet, une surveillance clinique et hématologique minutieuse et des indications impérieuses. Cependant, elle occupe une *place de choix* parmi les *palliatifs utiles* au cours du traitement de la maladie de Hodgkin, en potentialisant l'action des rayons X ou de la moutarde et en offrant une dernière chance de rémission après échec de ces deux méthodes.

LA PHENYL BUTAZONE.

La phényl-butazone (butazolidine) est le plus récent des médicaments utilisés à la suite des travaux de HEILMEYER, de ROTTINO, JOFFE et HOFFMAN, de HARWERTH et de RAVINA et PESTEL.

— Elle présente avant tout une action anti-algique euphorisante, doublée d'une action anti-thermique et anti-phlogistique énergique (effet « cortison like »). Elle inhibe les métabolismes cellulaires et aurait, pour KLIMA, un effet cytostatique : RAVINA a pu constater par des ponctions ganglionnaires « la réduction considérable du nombre des cellules de Sternberg avec lésions de destruction et de nécrose du protoplasme et du noyau ». Enfin, à doses faibles, on n'observe pas d'épuisement des effets.

— Elle s'administre par *voie intramusculaire*, à la dose de 0 gr. 60 à 1 gr. (les suppositoires et les comprimés sont, en effet, très mal tolérés). Les cures sont de 2 à 4 semaines, mais l'emploi du médicament doit s'adapter à chaque cas et nécessite un régime déchloruré strict. Si l'on ne prend pas cette précaution, on peut voir survenir des œdèmes, comme avec la cortisone. Elle peut aussi entraîner des hémorragies d'origine digestive, des incidents cutanés, mais les accidents sanguins, qui ont été décrits (agranulocytose), semblent exceptionnels.

— On observerait des *résultats* presque constamment sur les phénomènes douloureux qui disparaissent rapidement, sur la fièvre qui tend à se normaliser en lysis ou par une chute brusque (sauf dans

les cas très évolués). L'état général s'améliore ainsi que l'appétit, le prurit cède plus difficilement. Les ganglions fondent dans 40 % des cas (HARWERTH) ; mais on peut aussi observer une action paradoxale.

Les rémissions sont de quelques semaines à plusieurs mois. Elle peut être utilisée avec profit dans les formes leucopéniantes lorsque les dérivés azotés sont mal tolérés et dans les formes hyperthermiques ; la rémission obtenue par des traitements antérieurs plus puissants pourra être ainsi prolongée.

— Mais elle est *contre-indiquée* formellement chez les malades cachectiques ou chez les malades présentant des antécédents ulcéreux ou une affection cardio-rénale. Enfin, elle ne doit pas être utilisée si l'état sanguin du malade est par trop perturbé.

V. — LES AUTRES TRAITEMENTS ADJUVANTS

En raison de l'échec possible de ces divers médicaments, et de l'épuisement obligatoire de l'efficacité de la radiothérapie ou de la moutarde à l'azote, mais aussi dans le but de favoriser l'action de ces deux médications principales et d'en corriger les effets nocifs, le médecin est appelé, tout au long de l'évolution de la maladie, à utiliser maintes thérapeutiques symptomatiques.

L'ARSENIC.

L'Arsenic est certainement l'un des médicaments les plus anciennement employés dans le traitement de la maladie de Hodgkin. Conseillé par BILLROTH dès 1871, et utilisé largement depuis lors, dans les pays de langue allemande et en Italie, il représente un adjuvant utile par son action sur l'état général ; il est utilisé sous forme de cacodylate de soude, d'arsénobenzène ou de liqueur de Fowler.

LA MEDICATION ERYTHROPOIETIQUE

(extraits de foie, vitamine B 12, acide folique et fer) sera utilisée largement surtout si une anémie s'installe, primitive ou secondaire aux traitements.

L'ASSOCIATION D'OLIGOMETAUX

(cuivre, magnésium, cobalt, nickel, zinc, or) est préconisée par DUBOIS-FERRIÈRE en injections, dans le but de stimuler le métabolisme cellulaire.

LES ANTIBIOTIQUES

(pénicilline, auréomycine, streptomycine) sont sans action sur la maladie et en particulier sur l'état fébrile. Mais ils seront associés

systématiquement pour traiter les complications infectieuses toujours possibles ; au cours d'un traitement *par la cortisone, la streptomycine* sera utilisée en association avec *l'isoniazide* à titre systématique.

LES MEDICATIONS SYMPTOMATIQUES

seront utilisées contre les douleurs, la fièvre, les sueurs ou certains prurits tenaces (morphine, barbituriques, bromure) acide adénylique, procaine intraveineuse contre le prurit, bantine contre les sueurs (CRAVER).

Mais l'emploi des dérivés nitrés, de la cortisone et de la phénylbutazone permet actuellement de retarder l'utilisation des seules médications calmantes.

— On conseillera au malade, qui en bénéficiera toujours, un régime bien équilibré associé à la vitaminothérapie (A, C, D) ; il faudra surtout veiller à maintenir son moral en lui permettant une activité sociale raisonnable durant les rémissions et en évitant d'adopter une attitude trop pessimiste.

METHODES ABANDONNEES OU PEU UTILISEES.

— LE VACCIN préparé par Mlle BRUN n'a pas permis d'espérer de nouveaux succès ; il en est de même pour le VENIN DE CRAPAUD (CHEVALLIER).

— LES TRAITEMENTS SÉROTHÉRAPIQUES (WALLHAUSER et WHITEHEAD, Sérum de Bogomoletz) sont inefficaces et même dangereux, pour MAYER.

— LA MALARIATHÉRAPIE et LES HORMONES GÉNITALES font l'objet de travaux en cours.

VI. — VALEUR ET RESULTATS D'ENSEMBLE DES DIFFERENTES THERAPEUTIQUES.

Au terme de cette longue étude des différents moyens mis à notre disposition pour le traitement de la lymphogranulomatose maligne, nous devons tenter d'apprécier la valeur globale de chacune des principales thérapeutiques. Nous ne parlerons pas de l'uréthane, de la phénylbutazone dont nous n'avons pas d'expérience, de la naphtylamine ou du triéthylèneméla mine dont l'administration ambulatoire est délicate par suite des accidents sanguins, et des radioisotopes qui se sont toujours montrés inefficaces. Nous avons vu que l'actinomyce C ne représente qu'un faible adjuvant parmi les techniques modernes.

— Par contre, s'il est difficile de PORTER UN JUGEMENT et d'établir une comparaison entre les différentes méthodes thérapeutiques, du fait du polymorphisme de la maladie et de la multiplicité des facteurs biologiques qui doivent être pris en considération, il faut souligner que :

— a) *La chirurgie* constitue une thérapeutique d'exception ; elle permet, dans les cas traités à l'extrême début (adénopathie isolée), d'obtenir de magnifiques succès qui autorisent de nouveaux espoirs. Elle peut aussi être utilisée comme adjuvant dans les formes localisées d'évolution lente où la récurrence se localise à un seul foyer ganglionnaire périphérique, facilement accessible.

— b) *La radiothérapie locale*, à fortes doses, reste le traitement de base des formes au début et des formes moyennes ou lentes. Elle a une efficacité à peu près constante sur les diverses manifestations, en particulier sur les adénopathies superficielles dont elle peut assurer la stérilisation.

— c) *La moutarde à l'azote*, par son action diffuse, a permis d'obtenir des résultats non négligeables dans les formes généralisées

sur lesquelles la radiothérapie n'avait que peu d'action, et dans les formes radio-résistantes. D'autre part, elle s'avère être un auxiliaire indispensable dans le traitement de la maladie de Hodgkin ; ses effets rapides permettent, dans certains cas, un véritable « traitement d'urgence ».

— d) *L'hormonothérapie*, la cortisone en particulier, ainsi que les *transfusions*, sont d'un appoint précieux dans le traitement des formes anémiques et des formes terminales. Si elles n'ont aucun effet sur la maladie elle-même, par leur action euphorisante sur l'état général, elles permettent de donner au malade une nouvelle illusion d'apparente guérison. On devra cependant utiliser l'hormonothérapie avec prudence, en connaissant les dangers des cures prolongées et de l'arrêt brusque du médicament.

— e) Mais l'expérience montre que ces différentes méthodes, prises isolément, ne parviennent pas, dans la grande majorité des cas, à offrir le maximum de chance de succès ; le résultat reste incomplet, la stérilisation difficile à obtenir.

L'avènement de la chimiothérapie a permis d'observer un pourcentage plus élevé de bons résultats. Si l'on excepte les formes localisées, où la chirurgie seule fournit des résultats éloignés remarquables, dans tous les autres cas, qu'il s'agisse de formes locorégionales ou de formes plurifocales, l'association s'impose.

La *thérapeutique combinée* constitue actuellement la méthode de choix dans la plupart des cas. Elle permet, non seulement d'éviter les effets secondaires, mais aussi d'augmenter la qualité des résultats et la durée des rémissions ; la conjugaison de deux méthodes permet de retarder la résistance secondaire des cellules. Dans la conduite de ces traitements associés, l'une des techniques a toujours une place prépondérante, l'autre joue le rôle de complément ; ainsi l'effort maximum n'est pas demandé à deux méthodes simultanément.

De MULTIPLES COMBINAISONS sont possibles ; parmi les plus importantes, nous citerons :

—1) L'association de la radiothérapie avec la moutarde à l'azote est particulièrement favorable. Nous avons déjà exposé les avantages des diverses modalités d'association de ces deux méthodes complémentaires (les formes radio-résistantes pouvant être sensibilisées à nouveau et réciproquement).

— 2) L'association de la cortisone à la radiothérapie ou à la moutarde à l'azote apparaît des plus fructueuses. Les foyers lymphogranulomateux sont ainsi attaqués par deux processus différents dont l'efficacité totale est ainsi augmentée. La cortisone assure en effet, par son action générale, une meilleure tolérance des méthodes caryolytiques et permet ainsi de poursuivre le traitement à des doses plus élevées ; d'autre part, elle sensibilise le malade à l'action de la radiothérapie (MARCHAL) et renforce l'action cytostatique de la moutarde azotée ; enfin, elle prévient, ou atténue, l'inhibition de la moelle osseuse provoquée par le dérivé nitré.

— 3) L'association de phénylbutazone à la moutarde azotée et à la cortisone a permis à HARWERTH d'obtenir des résultats intéressants ; en effet, le traitement hormonal et chimiothérapique ne parvient pas toujours, en présence d'une forme hyperthermique, à normaliser rapidement la température et, par suite, à améliorer l'état général ; dans ces cas, la phénylbutazone serait des plus utiles.

Le principe de ces diverses associations peut être décidé d'emblée par l'hématologiste et le radiothérapeute ou bien se révéler secondairement nécessaire, devant la stérilisation incomplète des foyers granulomateux. Mais si ces multiples combinaisons thérapeutiques sont souvent indispensables, elles ne facilitent pas la comparaison des différentes statistiques et l'appréciation de la valeur de chaque méthode.

Il est pourtant légitime de savoir si les méthodes nouvelles constituent un progrès par rapport aux traitements antérieurs ; les opinions des divers auteurs ne sont pas unanimes à ce sujet, par suite sans doute de l'extraordinaire polymorphisme évolutif de la maladie.

— Nous allons cependant exposer LES RÉSULTATS D'ENSEMBLE, concernant notre groupe de 96 malades, d'après leur sexe, le degré d'extension de l'affection au début du traitement et d'après la méthode thérapeutique utilisée. Pour cela, nous présentons les pourcentages de survie (calculée à partir du premier traitement) *des malades vivants et morts*, à la première, la troisième, la cinquième et la dixième année de l'évolution. Ces résultats doivent être appréciés avec un esprit critique et ne peuvent avoir la valeur d'une statistique : « une survie de 5 ans, en matière de granulomatose, n'a pas une valeur probable de guérison, comme pour les épithéliomas » (Gr-

BERT). Nous avons cependant adopté cette méthode utilisée par nombre d'auteurs.

Ainsi, de 1937 à 1954, 96 malades, non traités avant leur entrée à l'hôpital, ont été soumis à diverses méthodes thérapeutiques : jusqu'en 1949, la radiothérapie a été la seule technique utilisée ; depuis cette date, 40 malades ont bénéficié de la chimiothérapie.

— I) Si nous considérons l'ENSEMBLE DES CAS, voici les chiffres que nous obtenons : (Tableau XII)

Tableau XII : survie en fonction du délai d'observation.

Ancienneté d'observation	1 an	3 ans	5 ans	10 ans
Nombre de cas observés	96	66	45	13
Vivants	71	31	9	2
	73,9 %	46,9 %	20 %	15,3 % **

(Les différents pourcentages se rapportent au nombre total de cas observés pendant 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans, inscrits dans la première case).

La lecture de ce tableau révèle la rapidité de l'évolution de la maladie : à la troisième année, la moitié des malades est encore en vie ; à la cinquième année, il n'y en a plus que le 1/5. Nous retrouvons les 9 cas de survie à 5 ans dont nous avons déjà parlé : 8 ont été traités par la radiothérapie, 1 seulement par l'association radiothérapie-moutarde à l'azote. Les résultats de NICE et STENTROM sont sensiblement supérieurs : 25 % de survie à 5 ans, 11 % à 10 ans.

II) RÉSULTATS EN FONCTION DE L'ÂGE

La notion d'âge intervient aussi, comme nous avons pu le voir dans le chapitre clinique. Nous ne présentons pas nos résultats et nous rapportons les chiffres de PETERS : cet auteur note 64 % de survie à 5 ans chez des malades traités avant 50 ans et 19 % passé cet âge.

III) RÉSULTATS EN FONCTION DU SEXE

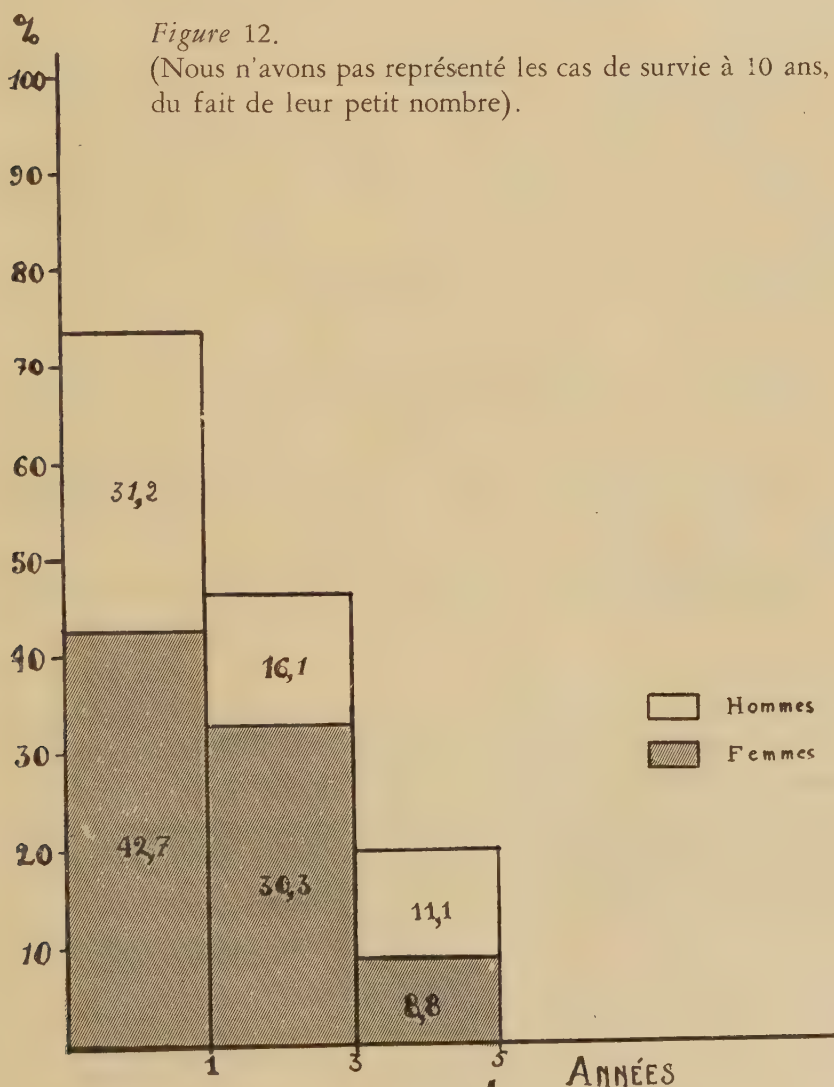
Sur les 96 malades traités, nous avons 47 femmes et 49 hommes : leur survie est exprimée dans le tableau XIII et la figure 12 :

** Ce pourcentage de 15,3 %, comme les autres pourcentages, se rapporte seulement au nombre de malades surveillés pendant 10 ans (13 cas) et non à la totalité des malades ; ce chiffre n'exprime sûrement pas la réalité, du fait de notre petit nombre de cas.

Tableau XIII : survie en fonction du sexe

(les chiffres en lettres grasses représentent le nombre de malades observés pendant 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans).

Ancienneté d'observation	1 an		3 ans		5 ans		10 ans	
	Nbre de cas	Vivants	Nbre de cas	Vivants	Nbre de cas	Vivants	Nbre de cas	Vivants
Femmes ...	47	41 : 87,2 %	33	20 : 60,6 %	20	4 : 20 %	3	0
Hommes ...	49	30 : 61,2 %	33	11 : 33,3 %	25	5 : 20 %	10	2



L'évolution, variable avec le sexe, est ainsi mise en évidence, surtout pour le groupe des survies à 3 ans : nous avons deux échantillons identiques (33 cas) : chez la femme, après 3 ans d'évolution, plus de la moitié des malades sont encore vivants, chez l'homme, nous n'en observons que le tiers. Cependant, un peu paradoxalement, nous notons le même pourcentage de survie dans les deux sexes à 5 ans ; les 2 cas de survie à 10 ans appartiennent au sexe masculin. On pourrait en déduire, semble-t-il, que chez l'homme, s'il existe un plus grand nombre de formes aiguës ou rapides, il y a aussi un pourcentage plus important de formes lentes : mais notre petit nombre de cas ne nous permet pas d'émettre un avis définitif. V. PETERS, dans le groupe des stades III, obtient aussi de meilleurs résultats à 5 ans chez l'homme (12 %). Mais nous avons toujours constaté la plus grande bénignité de la maladie de HODGKIN *chez la femme* : cette opinion est celle de la plupart des auteurs. EPSTEIN note, chez la femme, 50 % de survie à 5 ans, et 20 % de survie à 10 ans ; chez l'homme, la survie est respectivement de 10 % et de 5 %. BODEN obtient 53 % de survie à 5 ans chez la femme et 12 % chez l'homme.

IV) RÉSULTATS EN FONCTION DU STADE AU DÉBUT DU TRAITEMENT.

Nous avons adopté la classification de PETERS ; cette classification est sans doute critiquable car elle ne s'adapte pas au polymorphisme de la maladie, elle fait intervenir d'autre part un facteur d'interprétation individuelle (la lecture des observations est toujours sujette à erreur). Nous l'avons cependant conservée pour pouvoir présenter d'autres statistiques.

Nous retrouvons encore la notion de la bénignité chez la femme si nous considérons la survie en fonction du sexe et du stade : au stade III par exemple, et dans le groupe des survies à 3 ans, on note 5 femmes sur 16 et 3 hommes sur 23. Nous nous contentons de présenter dans le tableau XIV, les survies à 3 ans, 5 ans et 10 ans, en fonction du stade, sans tenir compte du sexe.

Tableau XIV : survie en fonction du stade au début du traitement.

Ancienneté d'observation	3 ans	5 ans	10 ans
Stade I	2/2	0/2	0/0
Stade II	21/25	8/17	2/7
Stade III	8/39	1/26	0/6

Nous ne donnons pas les pourcentages du fait du petit nombre de cas, mais il est aisé de constater la qualité des résultats à 3 ans, pour les stades I et II ; ceux du stade III sont plus médiocres.

Les résultats obtenus par V. PETERS, en 1950, par le traitement radiothérapique, sont nettement supérieurs : cet auteur note : 94 % de survie à 5 ans pour les stades I (35 cas), 72 % pour le stade II (32 cas), 9 % pour le stade 3 (46 cas). Mais il faut remarquer le plus grand nombre de formes localisées observées par cet auteur chez des malades jeunes et du sexe féminin (1/3 des cas). Les résultats obtenus par GILBERT, par NICE et STENSTROM, sont à peu près identiques à ceux de PETERS.

V) RÉSULTATS EN FONCTION DE LA MÉTHODE DE TRAITEMENT ET DU STADE.

Pour établir ces résultats, nous ne considérons que 62 cas sur 66 malades ayant survécu plus de 3 ans ; on peut les répartir en 2 lots, malheureusement non homogènes :

- a) Le premier groupe, comprenant 46 malades, soumis aux irradiations (téléradiothérapie, radiothérapie ou association des deux).
- b) Le deuxième groupe (16 cas) a été traité par l'association radiothérapie et moutarde à l'azote.

Tableau XV : survie en fonction du stade et du traitement.

Ancienneté d'observation	1 ^{er} Groupe			2 ^e Groupe		
	3 ans	5 ans	10 ans	3 ans	5 ans	10 ans
Stade I	1/1	0/1	0/0	1/1	0/1	0/0
Stade II	18/22	8/16	2/7	2/2	0/0	0/0
Stade III	1/23	0/20	0/6	7/13	1/4	0/0

Si l'on ne considère que la colonne des survies à 3 ans, la lecture de ces deux tableaux ne révèle pas de différence suivant la méthode employée pour les stades I et II ; d'autre part, la radiothérapie seule donne des résultats très appréciables si nous considérons aussi les survies à 5 et 10 ans.

Par contre, la comparaison des chiffres de survie à 3 ans au stade III, révèle *l'amélioration apportée par l'association de la moutarde azotée*. D'ailleurs, HARTWERTH, dans une statistique récente, constate des résultats identiques : la survie de ses malades, qui était de 30 mois après l'utilisation de la radiothérapie seule, se trouve portée à 47 mois après l'introduction des méthodes combinées. LINKE et ULMER, dans une statistique portant sur 243 cas, notent 65,6 % de décès dans les 30 premiers mois, si l'on ne considère que les cas traités par la radiothérapie ; par contre, par l'association à la chimiothérapie, le pourcentage des décès s'abaisse à 39 %.

Si la moutarde à l'azote apparaît comme *indispensable* au stade III, il n'en reste pas moins vrai que la radiothérapie seule donne *d'excellents résultats dans les deux premiers stades*. L'amélioration des techniques radiothérapiques a permis de prolonger la vie des malades ; il suffit de noter quelques pourcentages de survie à 5 ans pour s'en convaincre.

1923	DESJARDINS et FORD	7,9 %
1942	MEDINGER et CRAVER (94 cas)	24 %
1950	PETERS (113 cas)	51 %
1955	HEALY (U. S. Army : 216 cas)	37 %

L'étude comparative de notre statistique avec les travaux étrangers est très délicate du fait du petit nombre de cas utilisés et de la diversité des méthodes thérapeutiques. Nous parvenons cependant aux

mêmes *conclusions* : les plus beaux succès sont observés chez les femmes jeunes, traitées au stade précoce de leur maladie. La radiothérapie assure de très bons résultats dans les stades I et II et l'association à la moutarde azotée améliore considérablement la survie des cas au stade III.

Malgré certaines satisfactions apportées par des méthodes récentes, et la preuve étant faite qu'il ne s'agit pas toujours d'une affection irrémédiablement fatale, le traitement de la maladie de HODGKIN reste souvent décevant, le nombre des formes rapidement évolutives étant malheureusement encore trop élevé. Nous disposons cependant d'un certain nombre de moyens thérapeutiques qu'il faudra savoir utiliser à bon escient, en connaissant parfaitement leurs indications respectives.

CHAPITRE IX

LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Le polymorphisme clinique et évolutif de la maladie de HODGKIN rend le choix des indications très difficiles. Dans la majorité des cas, il n'existe pas de règle formelle : chaque malade pose un problème particulier. Différents facteurs guideront cependant l'hématologiste et le radiothérapeute dans la discussion de la méthode thérapeutique à utiliser. Après s'être assuré du diagnostic, un examen général attentif leur permettra d'apprécier l'extension et la période évolutive de la maladie, de faire un bilan complet des lésions et de noter les associations toujours possibles. D'autre part, l'indication des différentes méthodes dépendra de leur action clinique et de leurs risques respectifs, de la tolérance du malade et de ses réactions aux traitements antérieurs.

Chaque méthode possède certaines contre-indications mais elles n'interviennent pas dans la conduite générale à adopter : toute maladie de HODGKIN doit être traitée avec le même souci d'apporter au malade le plus de chances de guérison.

Ces remarques étant faites, il est possible d'envisager différentes indications :

LE DEGRÉ D'EXTENSION ET LA FORME ÉVOLUTIVE

— *Dans les formes au début*, localisées à une seule adénopathie, récente et de petit volume (stade I), l'exérèse ganglionnaire large pourra être complétée par la radiothérapie locale. L'association systématique d'une cure de moutarde à l'azote permettra de parfaire le résultat.

— *Dans les formes loco-régionales* (stade II) la radiothérapie localisée à doses massives, complétée par l'association de la chimiothérapie utilisée en pleine période de rémission, assurera une stérilisation sinon définitive, du moins prolongée. L'irradiation systématique du médiastin est proposée, par certains, dans les localisations cervico-axillaires à titre prophylactique. Enfin, une exérèse secondaire, d'un ganglion axillaire par exemple, pourra être proposée dans certains cas.

— *Dans les formes plurifocales habituelles* (stade II), d'emblée péjoratives, la moutarde à l'azote, à doses fortes, exercera son action sur toutes les localisations (on peut également faire appel à la télé-radiothérapie totale). La radiothérapie locale interviendra sur les foyers résiduels ; les deux méthodes seront alternées suivant leurs résultats et l'apparition de nouvelles localisations. La cortisone sera utilisée avec prudence : elle permettra de sensibiliser le malade aux traitements caryolytiques et d'assurer une meilleure tolérance ; elle corrigera les incidents d'hypoplasie médullaire. Les transfusions seront administrées largement. Aux thérapeutiques principales, on pourra associer des moyens plus accessoires (actinomycine, phénylbutazone, etc...), ou des traitements chimiques dits de « consolidation » (T.E.M., R.48).

— *Dans les formes aiguës*, la moutarde à l'azote, souvent mal supportée, agira plus ou moins favorablement sur les signes généraux. On sera parfois amené à utiliser la radiothérapie locale à titre symptomatique ; les transfusions et l'hormonothérapie, par leur action *euphorisante*, trouveront là leur indication majeure.

— *Dans les formes radio-résistantes* (parfois d'emblée) la moutarde à l'azote donnera des résultats inespérés ; et dans les formes devenues *chimiorésistantes*, l'irradiation locale aura les mêmes effets. L'emploi répété de ces deux méthodes successives (alternées parfois quotidiennement) sera nécessaire dans les formes rebelles ou d'évolution ininterrompue. Par ailleurs la cortisone et l'actinomycine seront d'un précieux secours dans les formes *chimio et radio-résistantes*.

— *Dans les formes compliquées d'amylose*, l'hormone lipocaïque aura quelque utilité.

LES FORMES SYMPTOMATIQUES ET LES DIFFÉRENTES LOCALISATIONS

— Dans les formes avec *atteinte grave de l'état général*, surtout à la période terminale, l'hormonothérapie sera d'une aide très précieuse.

— Les formes *fébriles pures* seront justiciables, en cas d'échec des dérivés nitrés, de la radiothérapie splénique ou hépatique ou dirigée sur les adénopathies abdominales, de l'emploi de la cortisone et peut-être de la phénylbutazone. Les formes *douloureuses* bénéficieront des mêmes moyens. Dans les formes avec *ictère par rétention*, la moutarde à l'azote aidera à lever l'obstacle sur les voies biliaires.

— Les *localisations médiastinales* seront traitées par la radiothérapie locale ou mieux encore par la cyclothérapie, à doses antitumorales. La moutarde à l'azote aura une action plus rapide lorsque des troubles graves de compression poseront un problème d'urgence. S'il s'agit d'une *localisation médiastinale pure*, la thoracotomie exploratrice ou le traitement d'épreuve radiothérapique ou médical seront discutés suivant l'aspect anatomo-radiologique. De toute façon, lorsque le diagnostic sera assuré, le traitement radiothérapique sera conduit suivant la méthode habituelle.

— Dans les formes avec *hépato ou splénomégalie*, la radiothérapie locale ou la moutarde à l'azote seront discutées suivant les cas.

— Les formes *pulmonaires*, très fréquemment rencontrées, posent un problème particulier. Considérés, en principe, comme résistants à toute thérapeutique, ces foyers intra-pulmonaires peuvent cependant notablement régresser sous l'action combinée des méthodes physiques et surtout chimiques ; celles-ci agissent sur les foyers médiastinaux qui sont le plus souvent à leur origine, et sur le foyer pulmonaire lui-même. L'utilisation de l'actinomycine permettra aussi d'observer, dans quelques cas, des résultats.

Les *épanchements pleuraux* sont encore plus difficiles à traiter. La moutarde à l'azote permet cependant d'obtenir des résultats appréciables, sinon sur le plan radiologique, tout au moins sur le plan fonctionnel.

Les *péricardites* pourront régresser sous l'action de la moutarde à l'azote.

— Dans les formes *osseuses localisées*, l'association de la radiothérapie locale et de la moutarde à l'azote fera céder les phénomènes douloureux et agira parfois sur les lésions anatomiques. Dans les localisations osseuses diffuses, la téléradiothérapie sera préférable (MARCHAL).

— Les *localisations œsophagiennes* seront traitées avec succès par la cyclothérapie ou la radiothérapie locale, ou encore par la moutarde à l'azote.

Dans les exceptionnelles formes *gastriques ou intestinales primitives*, la chirurgie complétée par la radiothérapie trouvera encore son indication.

— Dans les formes *cutanée et prurigineuses*, la moutarde à l'azote et la colchicine pourront entraîner une régression des lésions non spécifiques et du prurit. L'arsenic 76 sera utilisé dans les cas où prédominent les éléments nodulaires spécifiques.

— Les localisations *épidurales*, après laminectomie décompressive ou, si cela est possible, après exérèse de la tumeur, pourront bénéficier de la radiothérapie locale et de la chimiothérapie.

— Les hypertrophies *mammaires*, par blocage lymphatique, seront justiciables de l'irradiation locale sur les groupes ganglionnaires responsables de la compression. Les lésions nodulaires limitées seront traitées par la chirurgie (amputation avec curage axillaire).

LES FORMES HEMATOLOGIQUES

— Dans les formes profondément *anémiques*, le seul espoir reste dans l'association des transfusions et de la corticothérapie. Cette méthode sera utilisée dans les formes très rares avec anémie hémolytique, la splénectomie étant discutable.

— Les formes *leucopéniques* pourront être soumises à un traitement radiothérapique prudent, sous couvert de cortisone.

SUIVANT LE TERRAIN

— ASSOCIATION AVEC LA GROSSESSE : dans ce cas, les méthodes chimiothérapiques sont formellement contre-indiquées.

La radiothérapie sera par contre la méthode de choix mais deux éventualités peuvent se rencontrer :

— Lorsque la grossesse survient en période de rémission totale, on se contentera de surveiller attentivement la malade afin de pouvoir reprendre le traitement en temps utile.

— Si la grossesse survient en pleine poussée évolutive, ou si la maladie de HODGKIN est découverte à cette occasion, la radiothérapie locale sera dirigée sur les foyers en évolution, en protégeant le fœtus pendant les 6 premiers mois ; la rémission observée permettra alors une naissance à terme ; mais les localisations abdominales, inguinales ou paravertébrales (rarement observées) ne peuvent être irradiées ;

on tentera l'épreuve de la radiothérapie sur les localisations extra-abdominales les plus évolutives, les localisations pelviennes seront traitées après le 6^e mois.

— De toute façon, *l'interruption de la grossesse* est contre-indiquée par la majorité des auteurs (HULTBERG, GILBERT et DESCLOUX, PAPILLON et CHAVANNE). Même dans les formes évolutives, l'interruption de la grossesse ne modifie pas le cours de la maladie qui se poursuit inexorablement ; « l'avortement thérapeutique n'aurait même pas l'avantage de sauver la mère » (GILBERT). Cependant, dans certains cas d'espèce, l'indication de l'interruption pourra être discutée : ce sont les cas désespérés où la gravité de la poussée évolutive menace à brève échéance l'état de la mère, et, pour GILBERT, les cas où le pelvis a été irradié au début d'une grossesse jusque là ignorée. Enfin pour HULTBERG, le problème pourra se poser, si la scène clinique se complique d'une tuberculose rapidement évolutive.

— *Certains conseils* doivent être donnés aux femmes atteintes de maladie de HODGKIN :

a) Le mariage doit leur être déconseillé ; il pourra cependant être autorisé dans les formes chroniques lentes, dans les formes locales présentant une rémission complète depuis au moins 5 ans (CRAVER). Le médecin doit de toute façon prévenir le conjoint de la possibilité d'une évolution ultérieure.

b) La grossesse sera formellement déconseillée si la malade est en pleine poussée évolutive ; sur la demande expresse de la malade, le consentement pourra être donné dans les formes localisées ou cervico-thoraciques ne s'accompagnant pas de signes constitutionnels et réagissant bien à la thérapeutique. Mais il faudra toujours attirer l'attention de la malade sur les risques toujours possibles de récidives et sur leurs conséquences.

c) L'allaitement, contre-indiqué en principe par mesure de prudence, est autorisé, dans l'intérêt de l'enfant et pour un mois tout au plus, chez les malades ne présentant aucune poussée pendant la grossesse et après l'accouchement. Le sevrage sera fait par les moyens habituels, excluant l'hormonothérapie.

— L'ASSOCIATION AVEC LA TUBERCULOSE contre-indique formellement l'emploi de la cortisone et de l'A.C.T.H. Le traitement radiothéra-

pique des diverses localisations pourra être entrepris, sous la protection de streptomycine et d'isoniazide. On évitera d'irradier le thorax.

CHEZ L'ENFANT, le traitement ne pose pas de problème particulier ; J. BERNARD conseille cependant l'utilisation des différents moyens thérapeutiques à doses modérées et progressives. Les diverses thérapeutiques utilisées sont, remarquablement tolérées.

Le polymorphisme de l'affection exige donc la discussion, par l'hématologiste et le radiothérapeute, des diverses indications thérapeutiques en vue d'adapter le traitement à chaque cas. Les décisions doivent être prises en commun, afin d'utiliser la méthode assurant le plus de chances de guérison. Tout au long de l'évolution, il faudra exercer une surveillance clinique, hématologique et radiologique qui seule permettra la reprise du traitement dès l'apparition des récives. Au fur et à mesure de la survenue des diverses localisations, le médecin saura passer d'une thérapeutique à l'autre, tout en rassurant le malade et en lui trouvant une explication chaque fois nouvelle.

Chaque méthode possède ses avantages et lorsque les effets saluaires du traitement utilisé ne se feront plus sentir, l'emploi d'un autre procédé permettra de nouveaux succès. Les méthodes combinées, judicieusement employées, avec prudence et décision, permettent actuellement d'allonger notablement la survie. C'est dans les formes localisées, bénéficiant de plus en plus d'un diagnostic précoce que l'effort maximum doit être tenté, car il permet d'espérer les plus beaux résultats.

CONCLUSIONS

— Notre travail est basé sur l'étude statistique de 170 observations de granulomatose maligne, provenant du service du Professeur CROIZAT et du Centre LÉON BÉRARD ; elles ont été sélectionnées d'après les critères histologiques et cliniques.

— Sur ces 170 cas, nous notons 92 cas chez l'homme et 78 cas chez la femme. La Maladie de HODGKIN est avant tout une affection de l'adulte jeune : dans 36 % de nos cas, il s'agit de sujets de 30 à 40 ans ; mais elle peut s'observer chez l'enfant et chez le sujet âgé.

— L'étude des différents modes de début nous a montré l'extrême fréquence de l'adénopathie superficielle, en particulier sus-claviculaire et cervicale ou médiastinale révélatrice (128 cas). A propos d'un groupe de 96 malades, non encore traités antérieurement, nous exposons et nous critiquons la classification en stades de Vera PETERS. Au cours de l'exposé des différentes modalités symptomatiques, nous insistons sur l'aspect radiologique des manifestations médiastinales précoces et nous en décrivons 4 types topographiques. D'autre part, nous avons constaté la rareté des phénomènes de compression bronchique et l'atteinte possible des groupes ganglionnaires de la chaîne mammaire interne. Enfin, les adénopathies profondes rétro-péritonéales peuvent être mises en évidence par les pneumo-stratigraphies tridimensionnelles.

— Sur le plan hématologique, la lymphopénie développée aux dépens du petit lymphocyte, représente un des stigmates les plus constants de l'hémogramme ; par contre, le myélogramme en général n'apporte aucun élément d'orientation. D'après 54 examens, nous exposons successivement les données de la cytologie ganglionnaire,

ses avantages et ses inconvénients ; d'autre part, nous rapportons les résultats de l'étude électrophorétique des protéines sanguines.

— L'évolution vers la cachexie progressive se fait plus ou moins rapidement, en moins de 3 ans, en général. Elle peut être émaillée de nombreuses complications, l'amylose en particulier. La durée de survie après le premier traitement des 110 cas décédés est de 29,7 mois, celle des 170 cas vivants et morts est de 34,7 mois.

— Différentes formes cliniques peuvent se rencontrer ; nous insistons sur l'aspect radiologique des formes médiastinales pures, sur l'extrême rareté des formes spléniques pures et sur les « formes lymphocytaires ». A propos de 20 observations, nous discutons les problèmes posés par l'association grosseesse et Maladie de HODGKIN.

— Le pronostic, lors du premier examen, est très difficile à porter du fait du polymorphisme extrême de la maladie. Le jeune âge, le sexe féminin, sont des éléments favorables. Mais une anémie, une leucopénie ou une leucocytose dépassant 20.000, une neutropénie et une lymphopénie ont une valeur très péjorative ; la constataion d'adénopathies hilaires est aussi très défavorable. Par contre, il est difficile d'établir un pronostic sur le seul aspect histologique ou d'après le stade. Le facteur capital reste le « potentiel évolutif » que l'on peut apprécier par l'étude de la qualité et de la durée de la première rémission après traitement.

— L'arsenal thérapeutique s'est enrichi considérablement depuis ces dernières années. Sont successivement envisagés, avec leurs indications et leurs résultats respectifs, la chirurgie, les agents physiques, la chimiothérapie (moutarde à l'azote et dérivés, actinomycine), les moyens biologiques (transfusions, hormonothérapie) et l'association de ces différentes méthodes. La multiplicité des moyens mis à notre disposition permet d'adapter le traitement à chaque cas.

— Les résultats d'ensemble portent sur 96 cas : 9 malades ont survécu plus de 5 ans après le début du traitement. Ces résultats sont meilleurs chez la femme, et dans les cas traités très précocement.

— Les indications générales du traitement sont ensuite discutées. La radiothérapie reste la pierre angulaire de la thérapeutique et donne d'excellents résultats dans les formes localisées ou loco-régionales (stades I et II), alors que son association avec les méthodes chimiques est indispensable dans les formes plus diffuses (stade III). De toute façon, les malades peuvent bénéficier des méthodes combinées, variables suivant les cas. L'association de la radiothérapie et de la moutarde azotée est une heureuse méthode dépourvue de danger. En particulier, le rôle de la moutarde en complément direct de la radiothérapie, lors du traitement initial ou lors de l'irradiation de la première récurrence, dans des formes dites moyennes ou lentes, apparaît du plus haut intérêt.

Vu,

Le Doyen :

H. HERMANN.

Vu,

Le Président de la Thèse,

P. CROIZAT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 17 Juin 1955.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

André ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

Le nombre considérable des travaux dont la granulomatose maligne a été l'objet, nous a obligé à restreindre notre bibliographie surtout aux publications postérieures à 1935 ; elle est forcément incomplète, nous nous en excusons. Dans la mesure du possible, nous avons classé nos références sous différentes rubriques correspondant aux chapitres successifs de ce travail.

Les références précédées d'une astérisque sont celles que nous avons personnellement consultées ou dont nous avons lu une analyse.

A. — ARTICLES GENERAUX

- * DELL'ACQUA G. — *Beobachtungen zur Klinik der Lymphogranulomatose (Morben Hodgkin)*. Schweiz. Med. Wochensch. 76, 541-543, 1946.
- * BACKER L. et MANN W.-N. — *Hodgkin's disease. Study of 65 cases*. Lancet, 238, 23-25, 1940.
- BERMANN L. — *Les Lymphomes malins. Leur classification et leurs relations avec les leucémies*. Blood, 8, 195-210, 1953.
- * BERNARD J. — *Maladies du sang et organes hématopoïétiques*. Flammarion éditeur, Paris, 1948. *Maladie de Hodgkin : mise à jour 1954*, 423-470.
- * BERSACK S.-R. — *Hodgkin's disease. Incidence and Prognosis. A statistical Correlation with the clinicopathologic Picture*. Arch. Int. Med. 73, 232-237, 1944.
- * BOSTICK W.-L. — *Hodgkin's disease. A clinical pathological review of 150 cases*. California Medicine. 70, 87-92, 1949.
- * CHEVALLIER P., BERNARD J. — *La maladie de Hodgkin*. Paris, 1932. Masson éditeur.
- * CHEVALLIER P., BILSKI-PASQUIER G. — *Maladie de Hodgkin ou Lympho-granulomatose*. In *Traité de Médecine*. Masson éditeur. Paris, 1949, XII, 399-427.
- * COLRAT. — *L'Adénie éosinophilie prurigène*. Thèse Lyon, 1921.
- * COLRAT. — *Considérations cliniques et étiologiques sur l'Adénie éosinophilique prurigène (Lymphogranulomatose)*. J. Méd. Lyon, 62, 463-472. 1922.

- CORNIL J., GASTAUT H., PAYAN H. — *Remarques sur la statistique des cas de maladie de Hodgkin, traitées au Centre Anticancéreux de Marseille durant les quinze dernières années.* Sud Méd. et Chirurg. 78, 98-100, 1946.
- * CRAVER L.-F. — *Lymphomas and Leukemias.* Bull. N. Y. Academy Med. 23, 79-100, 1947.
- CRAVER L.-F. — *Hodgkin's disease.* From Tice's Practice of Medicine. Vol. V (Prior and Cie, 1951).
- * CROIZAT P., REVOL L. — *Hémopathies complexes à polymorphisme régional. Hémopathies hétéromorphes.* J. Méd. Lyon, 626, 91-100, 1946.
- * CROIZAT P., REVOL L., MOREL P. — *Précis d'Hématologie clinique.* Camugli éditeur. Tome II (à paraître).
- * CUSTER R.-P., BERNARD W.-G. — *The Interrelation, ship of Hodgkin's disease and other lymphatic tumors.* Am. J. Med. Sc. 216, 625-642, 1948.
- * DAVID P. (Montréal). — *La maladie de Hodgkin. Etude de 30 cas.* Union Med. Canada. 74, 1542-1559, 1945 (Bibliographie).
- * DEBRAY J. — *Les débuts de la maladie de Hodgkin.* Bull. Méd. Paris, 67, 281-284, 1953.
- * DICKENHORST R.-W., CARROL W.-H. — *Hodgkin's disease. A statistical report.* Radiology, 59, 221-224, 1952.
- * DREYFUS B. — *Acquisitions récentes sur la maladie de Hodgkin.* Presse Méd. Paris, 58, 961-962, 1950.
- * EBHARDT K. — *Zur Erkennung, Beurteilung und Behandlung der Lymphogranulomatose.* Mediz. Klinik. 35, 1.253-1.255, 1939.
- * FAVRE M. — *L'Adénie éosinophilie prurigène.* Ann. Derm. Syph. 7, 1918.
- * FAVRE M., CROIZAT P. — *Caractères généraux du Granulome malin tirés de son étude anatomo-clinique.* Ann. d'Anat. Path. 8, 7 bis, 838-900, 1931.
- * FAVRE M., CROIZAT P., GUICHARD A. — *Les Formes anormales de la Granulomatose maligne.* Rapport au 22^e Congrès Français de Médecine, Paris, 22^e séance. Tome I, 5-74, 1932, Paris. Masson éditeur.
- FRESEN O. — *Patologische Anatomie und Abgrenzung der Haemoblastosen und Retikulosen.* Strahlenth. 91, 1-31, 1953.
- * GILBERT R. — *Lymphogranulomatose ou granulomatose maligne.* In « Delherm », Volume 2, Electroradiothérapie. Masson éditeurs, 1951, p. 1.829-1.865, Bibliographie.
- * GOLDMANN L.-B. — *Hodgkin's disease. An Analysis of 212 cases.* J.A.M.A. 114, 1.611-1.616, 1940.
- * GUICHARD A. — *La Granulomatose maligne de Paltauf-Sternberg et ses limites.* Thèse Lyon, 1932-1933.
- * GUNSETT et SICHEL. — *202 cas de Lymphogranulomatose maligne traités de 1922 à 1937.* Bull. Mem. Soc. Rad. Méd. France. Paris, 27, 235-238, 1939.

- * HAUPTMANN E., PREMUSIC M. (Zagreb). — *Hodgkin's disease. A review of 170 cases.* Acta Med. Iugoslav. 4, 139-155, 1950.
- * HEALY R.-J., AMORY H.-I., FRIEDMAN M. — *Hodgkin's disease. A review of 216 cases.* Radiology, 64, 51-54, 1955.
- HELLWIG C.-A. — *Analyse de 202 cas de lymphomes malins.* Am. J. Clin. Pathol. 16, 564-573, 1946.
- HODGKIN T. — *Sur quelques aspects morbides des ganglions lymphatiques et de la rate.* Medico-surgical Transactions (publié par la « Medical and Surgical Society of London »), 17, 58-114, 1832.
- * HOSTER H.-A., DRATMANN N.-B., edited by CRAVER L.-F., ROLNICK H.-A., *Hodgkin's disease, 1832-1947,* Cancer Research, 8, 1-48 et 49-78, 1948.
- * JACKSON H. jr, PARKER F. jr. — *Hodgkin's disease. General considerations.* New England J. Med. 230, 1-8, 1944.
- * JACKSON H. jr, PARKER F. jr. — *Pathology.* New England J. Med. 231, 35-44, 1944.
- * JACKSON H. jr, PARKER F. jr. — *Symptoms and Course.* New England J. Med. 231, 639-646, 1944.
- * JACKSON H. jr, PARKER F. jr. — *Involvement of certain Organs.* New England J. Med. 232, 547-559, 1945.
- * JACKSON H. jr, PARKER F. jr. — *Involvement of certain others Organs.* New England J. Med. 233, 339-376, 1945.
- * JACKSON H. jr, PARKER F. jr. — *Clinical diagnosis.* New England J. Med. 234, 37-41, 1946.
- * JACKSON H. jr, PARKER F. jr. — *Treatment and Prognosis.* New England J. Med. 234, 103-110, 1946.
- * JASONNI E., BELLETINI W. — *Aspetti clinici iniziali del Granuloma maligno (Rilievi e Considerazione).* Clinica Bologna, 13, 161-170, 1951.
- * JUSTIN-BESANÇON L., LAMOTTE-BARILLON S., DEBRAY J. — *Réflexions sur le diagnostic et le traitement de la Maladie de Hodgkin. A propos de l'étude de 110 malades.* Sem. Hôp. Paris, 28, 3.855-3.871, 1952.
- KRUMBHAAR F.-B. — *Present Status of Hodgkin's disease University Wisconsin. Symposium on Blood.* Madison University of Wisconsin-Press, 1939.
- * MARCHAL G. — *Etude clinique et Causes des Polyadénopathies superficielles diffuses.* Rev. Praticien, Paris, 2, 673-683, 1952.
- * MARCHAL G., DUHAMEL G. — *La maladie de Hodgkin (Lymphogranulomatose maligne).* Organes hématopoïétiques. Encycl. Médico-chirurgicale. Février 1954 (*Bibliographie importante*).
- NOTTI H.-J., DE ESTEVEZ A.-L.-M. — *Linfogranulomatosis maligna. Enfermedad de Hodgkin-Paltauf-Sternberg.* Rev. Cubana Pediat. 25, 657-696, 1953.
- NOTTI H.-J., DE ESTEVEZ A.-L.-M. — *Enfermedad de Hodgkin-Paltauf-Sternberg, Linfogranulomatosis maligna.* Dia. Med. Buenos-Aires. 25, 1.409-1.415 et 1.433-1.436, 1953.

- PATERSON R., PATERSON E. — *Hodgkin's disease*. Brit. Med. J. 4900, 1.315-1.318, 1954.
- PERUSSIA F. — *Introduction au symposium sur « Lymphogranulome, Lymphosarcome et Réticulosarcome »*. Pathologie, diagnostic, chimiothérapie, radiothérapie. Rad. Clin. 20, 220-224, 1951.
- RATKOCZY N. — *Die Pathologie und Therapie der Lymphogranulomatose*. Leipzig, 1940. Georg Thieme.
- * SCHEEL A., MYHRE E. — *Malignant Lymphomata. A review of the pathology clinic feature and therapy*. Acta Radiol. 40, 63-80, 1953.
- * SCOTT R.-B. — *Some clinical aspects of the Reticuloses*. Brit. J. Radiol. 24, 285, 475-478, 1951.
- STERNBERG C. — *Sur une tuberculose spéciale du système lymphatique évoluant sous l'aspect d'une pseudo leucémie*. Zschr. Heilkunde. 19-21, 1898.
- * SYMMERS W. — *Some comments on the Pathology of the Reticuloses*. Brit. J. Radiol. 24, 285, 469-475, 1951.
- TROUSSEAU. — *De l'Adénie*. Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu. 3, 609, 1866.
- * VIDEBAEK A. (Copenhague). — *The course and prognosis of Hodgkin's disease*. Acta Med. Scand. 136, 203-208, 1950.
- WINTROBE M.-M. — *Hodgkin's disease*. Clinical Hematology. Lea et Febiger édit., Philadelphie. 2^e édition, 736-761, 1946.

B. — ETIOLOGIE

- * BARBIER J., VIGNON G. — *Nouvelle observation de maladie de Hodgkin après inoculation cutanée*. Lyon Méd. 18, 414, 30 avril 1944.
- BOSTICK W.-L. — *A review of the literature on the etiology of Hodgkin's disease*. California Med. 74, 111-114, 1951.
- * BOSTICK W.-L., HANNA L. — *Experimental studies on the etiology of Hodgkin's disease*. Cancer Research, 11, 505-510, 1951.
- * BRESGEN C. — *Zur Frage der traumatisch bedingten Entstehung der Lymphogranulomatose*. Münch. Med. Wschr. 92, 962-965, 1950.
- * BRUN C. (Mlle). — *Nouvelle contribution à l'étude de la Lymphogranulomatose*. Le Sang, Paris, 18, 571-575, 1947.
- * BUFKIN J.-H., DAVISON W.-C. — *Childhood Cancer (Tumors, Leukemias, and Hodgkin's disease)*. J. Pediatrics, St. Louis, 42, 612-632, 1953.
- DOUGLAS D.-M., CLAIREAUX A.-E. — *Hodgkin's disease in Childhood*. Arch. Diseases in Childhood. Londres, 28, 221-225, 1953.
- * DREYFUS B. — *Maladie de Hodgkin et Réticulosarcomatose*. Le Sang, Paris, 19, 316-319, 1948.

- DUBOIS-FERRIÈRE H. — *L'importance du terrain en pathologie et le rôle des catalyseurs biologiques dans le traitement des hémopathies malignes*. Méd. et Hyg. 9, 177-178, 1951.
- FAVRE M., NICOLAS J., CROIZAT P. — *Lymphogranulomatose maligne cutanée primitive d'inoculation. Guérison sans récurrence ni généralisation*. C. R. Soc. Biol. 108, 75-77, 1951.
- * GRAND C.-G. — *Cytoplasmic Inclusions and the Characteristics of Hodgkin's diseased Lymph Nodes in tissue culture*. Cancer Res. 9, 183-192, 1949 (Bibliographie).
- * HORSTER J.-A.I. — *Zur Ätiologie und Pathogenie der Lymphogranulomatose*. Dtsch. Arch. Klin. Med. 199, 327-339, 1952.
- HOSTER H.-A., REIMAN Margaret. — *Studies in Hodgkin's syndrome. X. The Morphology and growth Patterns of Explant cells cultivated in vitro*. Cancer Res. 10, 423-430, 1950.
- * HOSTER H.-A., ZANES R.-P. jr, HAAM (VON) E. — *Etude sur le syndrome de Hodgkin. IX. Association de l'Hépatite virale et de la maladie de Hodgkin. Rapport préliminaire*. Cancer Res. 9, 473-480, 1949 (Bibliographie).
- * LASER H. — *The Metabolism of Hodgkin's disease tissue*. J. Nat. Cancer Inst. 12, 259-268, 1951.
- * MARCHAL G. — *Le rôle des lésions vasculaires dans l'évolution maligne de la maladie de Hodgkin*. Le Sang, Paris, 14, 534-541, 1940-1941.
- * MAROUN Th., GUERGUERIAN G. et S. — *Lymphogranulomatose maligne chez un tout jeune enfant*. Rev. Méd. Moyen Orient, 8, 252-255, 1951.
- * MAZAR S., STRAUS B. — *Maladie de Hodgkin conjugale. Revue sur l'incidence familiale et sur les facteurs étiologiques*. Arch. Int. Méd. 88, 819-830, 1951.
- * NOBÉCOURT P., MARTIN R., FOULON P., LIÈGE R., STAVROPOULOS J. — *Considérations cliniques et expérimentales sur trois cas de Lymphogranulomatose maligne chez l'enfant*. Ann. Méd. 28, 563-595, 1930.
- PHILIP CUSTER R., WILLIAM G., BERNHARD. — *Maladie de Hodgkin. Rapports avec d'autres néoplasmes du tissu lymphatique. Rapport au 4^e Congrès International de Recherche sur le Cancer. St-Louis (U.S.A.), 2 au 7 septembre 1947*.
- REIMAN Margaret, STERN Irène, FORD Margaret, HOSTER H.-A. — *Studies in Hodgkin's syndrome. XI. The influence of normal serum and Hodgkin's serum on cellular growth and morphology in tissue culture*. Cancer Res. 10, 467-473, 1950.
- * SHIER W.-W. — *Hodgkin's disease in the families*. Blood, 9, 236-240, 1954.
- SIRTORI C., PAOLETTI G. — *Indagine sperimentale sulla natura del granuloma maligno (risultati dell' azione combinata: t.b.c. + agenti cancerogeno)*. Tumori, 37, 263-269, 1951.

C. — LES ADÉNOPATHIES, LA RATE ET LE FOIE
DANS LA GRANULOMATOSE MALIGNE

- * ABBATUCCI J.-S., BEATTY E.-C. — *Atteinte hépatique dans la maladie de Hodgkin. Différences dans les deux sexes.* Bull. Français du Cancer, 40, 371-382, 1953.
- BEAU Y.-R. — *La maladie de Hodgkin. Sa très longue incubation splénique.* Thèse Paris (1031), 1949.
- * BERNARD J., MATHÉ G., CHASSIGNEUX J. — *Le diagnostic régional des adénopathies malignes.* Rev. Praticien, Paris, 5, 581-595, 1955.
- * BOLTANSKI L., RYMER M., DESGREZ H., GUÉRIN R.-A. — *Sur un aspect atypique de la maladie de Hodgkin traitée par la radiothérapie, le radiophosphore et l'arsenic radio-actif.* Presse Méd. 62, 785, 1954.
- BRUNET P.-G. — *Localisation abdomino-pelvienne de la maladie de Hodgkin.* Thèse Bordeaux (18), 1951-1952.
- * CROIZAT P., GIRAUD M., BRET P., RENDU G., ANJOU A. — *Radiographie et stratigraphie abdominale dans les adénopathies profondes.* Soc. Française d'Hématologie du 16 décembre 1954, Le Sang (à paraître).
- * CROIZAT P., GIRAUD M., PINET F. — *Etude radiologique du grêle dans les hémopathies ganglionnaires.* J. Méd. Lyon. 897, 906, 1952, et J. Radiol. 34, 74-77, 1953.
- * DANGOT H. — *Les grosses rates et la leucopénie dans la maladie de Hodgkin.* Acta Clinica Belgica, 2, 382-389, 1952.
- * DELHERM. — *La radiologie devant les formes ganglionnaires suppurées de la maladie de Hodgkin.* Soc. Elect. Radiol. Méd. France, séance du 21 janvier 1941.
- * FONTAINE R., FRUHLING L., GÉRY J. — *Un nouveau cas de lymphogranulomatose maligne à forme abdominale. Contribution à l'étude des formes localisées de la maladie de Hodgkin.* Presse Méd. 49, 1.144-1.145, 1941.
- GEMMILL J.-S. — *Sternal swelling as a presenting sign of Hodgkin's disease.* Brit. Med. J., 4.617, 19, 1949.
- GIRAUD G., BÉTOULIÈRES, LATOUR, CARLI, TEMPLE, PÉLISSIER. — *De la mise en évidence des adénopathies abdominales profondes juxta-aortiques par le rétro-pneumo péritoine au cours de la maladie de Hodgkin et des réticulopathies. Les lésions ganglionnaires vertébrales de la granulomatose.* Montpellier Méd., 41-42, 694-699, 1952.
- GIRAUD G., CAZAL P., LATOUR H., SALVING J., LÉVY A. — *Cirrhose Hodgkinienne.* Montpellier Méd., 37, 210-213, 1950.
- * GOIA I. — *Contribution à la forme hépatique de la lymphogranulomatose maligne.* Le Sang, Paris, 4, 367-374, 1935.

- * GOLDMAN R. — *Infralavicular Chest wall Tumors in Hodgkin's disease.* California Med., 76, 38-39, 1952.
- GUYOT J.-D.-G. — *A propos d'un cas de maladie de Hodgkin à localisation ganglionnaire abdominale primitive.* Thèse Paris (873), 1953.
- HALLE J., ARONDEL P. — *Forme splénomégalyque de la maladie de Hodgkin.* Soc. de Pédiatrie : séance du 16 mai 1943.
- * JANBON M., BERTRAND L., SALVING J., BARJON P. — *Maladie de Hodgkin ganglionnaire avec fistules à la peau.* Montpellier Méd., 41, 42, 888, 1952.
- JOHNSTON A. — *Spontaneous regression of the glands in Hodgkin's disease.* Brit. Med. J. 4.867, 916-917, 1954.
- * LAUMONIER R., SORS Ch. — *Lymphogranulomatoze maligne à localisation hépatique.* Soc. d'Anatomie, Paris : séance du 7 novembre 1951.
- * LOEPER M., LEBRET G. — *Association de tubercules et d'infiltration granulomateuse dans le foie d'une maladie de Hodgkin terminée par un ictère.* Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 28 à 32, 492-498, 1940.
- * MARCHAL G., DUHAMEL G. — *Les adénopathies de la maladie de Hodgkin.* Rev. Praticien, Paris, 5, 541-552, 1955.
- * MERKLEN, GOUNELLE H., WARTER J. — *Maladie de Hodgkin avec ramollissement des ganglions axillaires.* Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 29, 1.243-1.245, 1937.
- * NOBECOURT P. — *Les formes splénomégalyques de la lymphogranulomatoze maligne.* Leçon XVII. La Tribune Médicale, 64, 49-63, 1930.
- * PENE P. — *Foie et lymphogranulomatoze de Hodgkin.* Gazette Méd. France, 59, 1.245-1.250, 1952.
- * PINET F. — *La radiologie de l'intestin grêle en hématologie.* Thèse Lyon, 1953.
- RICHMAN S. — *Manifestations radiologiques des ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux dans la maladie de Hodgkin.* Radiology, 50, 521-525, 1948.
- * RILEY W.-C., GAILLAND L. (Genève). — *Significance of Anaemia Leukopenia and Pel-Ebstein fever in Hodgkin's disease.* Arch. Int. Med., 85, 795-805, 1950.
- * SICHER K. — *Sternal swelling as a presenting sign of Hodgkin's disease.* Brit. Med. J., 116, 824, 1948.
- * STOIA J., STANCIULESCO P. — *Considérations sur les formes profondes de la lymphogranulomatoze maligne. Forme abdominale pure de la lymphogranulomatoze.* Ann. de Méd., 45, 232-237, 1939.
- * TAPIE J., LAPORTE J., BATMALE, RIBET A., BIART. — *Valeur diagnostique du pneumo-réto péritoine dans les formes abdominales fébriles de la maladie de Hodgkin-Sternberg.* Gazette des Hôpitaux, 32, 627-629, 1953.

- * WEISMANN-NETTER R. — *A propos des suppurations de la lymphogranulomatose maligne*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 33, 1.535-1.536, 1937.
- * WEISMANN-NETTER R. — *A propos de l'abcédation ganglionnaire dans la maladie de Hodgkin*. Presse Méd., 62, 1.120-1.121, 1954.

D. — LES MANIFESTATIONS THORACIQUES

- ALIX Y ALIX J. — *Linfogranulomatosis pulmonar primitiva*. Rev. Clin. Españ., 2, 337-341, 1941.
- DE ANGELIS C., ZUPPO P. — *Presença de celulas de Sternberg en liquidos di derrame pleural e ascitico*. Riv. Med. Sao Paulo, 37, 51-53, 1953.
- * ARMENGAUD. — *Etude anatomo-pathologique des formes pleuro-pulmonaires de la Granulomatose maligne*. Thèse Lyon, 1932.
- * BARIETY, LEMOINE, LEBLANC. — *Maladie de Hodgkin à évolution endobronchique avec hémoptysie*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 64, 559-560, 1948.
- * BAVAY M.-A.-P. — *Images pulmonaires de la maladie de Hodgkin (Etude radiologique)*. Thèse Paris (556), 1953.
- * BELLION B. — *Síndrome torácica apical da linfogranuloma maligno*. Minerva Med., 44, 1.473-1.479, 1953.
- * BÉTOULIÈRES P., JAUMES F., ADRA A. — *Aspects radiologiques du poumon hodgekinien*. Semaine Médicale, 28, 45, 811-818, 1952.
- * BEZANÇON F., AMEUILLE P., CANETTI G. — *Un cas de lymphogranulomatose maligne avec atteinte pulmonaire complexe. Lésions exsudatives de nature hodgekinienne associées à une pneumonie gangréneuse et à une tuberculose miliaire discrète*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 10, 11, 12, 138-147, 1940.
- * BRETAGNOLLE G. — *Contribution à l'étude des formes médiastinales isolées de la lymphogranulomatose maligne*. Certificat d'études spéciales d'électroradiologie, Lyon, 1955.
- * BRUSORI G. — *Il quadro radiologico del granuloma maligno médiastino-pulmonare*. Radiologica Med., 40, 1.007-1.013, 1954.
- CASTEX M.-R., PAVLOVSKY A., VALOTTA J. — *Lesiones pulmonares de la granulomatosis maligna*. Medicina, Buenos-Aires, 2, 117-139, 1942.
- CHALLE J. — *Les lésions pulmonaires post-radiothérapiques de la maladie de Hodgkin*. Certif. d'Etudes Spéc. d'Elect. Radiol. Paris (12), 1951.
- CHARR R., WASCOLONIS A. — *Lesions of the Lung in Hodgkin's disease*. J.A.M.A., 116, 2.013-2.014, 1941.

- * CHEVALLIER P., BERNARD J., CHRISTOL D., BOIRON M. — *Maladie de Hodgkin avec granulomatose du myocarde et granulomatose pulmonaire à forme cavitaire*. Le Sang, Paris, 23, 704-708, 1952.
- DE CLERCQ F. — *Aspects radiologiques du médiastin et du poumon dans la maladie de Hodgkin*. Rev. Belge de la Tuberculose, 38, 304-309, 1947.
- * DE CLERCQ F. — *La maladie de Hodgkin et la sarcoïdose. Aspects radiologiques du thorax dans l'insuffisance cardiaque*. Bruxelles Méd., 33, 450-463, 1953.
- * CORDIER H., LEVRAT M., MOULINIER J. — *Maladie de Hodgkin à localisation pulmonaire primitive et solitaire*. Lyon Méd., 144, 603-604, 1929.
- * CRAVER L.-F., BRAUND R.-R., TYLER H.-Y. — *Lesions of the Lungs in the lymphomatoid diseases*. Am. J. Röntg. 45, 342-349, 1941.
- * CROIZAT P., PAPILLON J., KUENTZ M., GOYON M. — *Les manifestations médiastinales précoces de la maladie de Hodgkin*. Rev. Lyonnaise Méd. 4, 119-128, 1955.
- * DELARUE R. — *Considérations sur les manifestations pulmonaires de la maladie de Hodgkin*. Thèse Paris (386), 1953.
- * DELORD M. (Dijon). — *Récidive broncho-pulmonaire isolée d'une maladie de Hodgkin*. J. Fr. Méd. Chirug. Thorac. 4, 547-549, 1950.
- * DESAÏVE F. — *Les tumeurs du médiastin*. Extraits des rapports du Congrès annuel de l'Association Belge de Chirurgie, 11 juin 1949, Liège (Acta Medica Belgica; bibliographie).
- * DICKSON R.-J., SMITHAM J.-H. — *Cavitation of Lung lesions in Hodgkin's disease. A report of two cases*. Brit. J. Radiol. 25, 48-52, 1952.
- * EFSKIND P., WEXELS P. (Oslo). — *Hodgkin's disease of the Lung with cavitation; report of three cases*. J. Thoracic Surg. 23, 377-387, 1952. (Bibliographie).
- * FALCONNER E.-H., LEONARD M.-E. — *Hodgkin's disease of the Lung*. Am. J. Med. Sc. 191, 780-788, 1936.
- * FAVRE M. — *Les manifestations pulmonaires de l'adénie éosinophilie prurigène, granulome malin des Allemands*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 864, 26 juillet 1918.
- * FAVRE M., CROIZAT P., GUICHARD A. — *Etude anatomique de la granulomatose maligne pleuro-pulmonaire*. J. Méd. Lyon, 287, 733-746, 1931.
- * FLOROS A. (Athènes). — *La forme pulmonaire de la maladie de Hodgkin*. Semaine Médicale, 28, 10, 204-205, 1952.
- * FRÉOUR P., MILLE GAK, MEYNARD J.-M. — *Manifestations bronchiques et emphysémateuses d'origine hodgkinienne*. J. Méd. Bordeaux, 131, 859-863, 1954.
- GARVIN C.-F. — *Maladie de Hodgkin, du Cœur et du Péricarde*. J.A.M.A. 117, 1.876-1.877, 1941.

- * GÉRARD D. — *Contribution à l'étude des formes à prédominance pulmonaire de la granulomatose maligne et de leur traitement radiothérapique*. Thèse Lyon, 1943 (Bibliographie).
- GIRAUD G., CAZAL P., LATOUR H., PUECH P. — *Pleurésie et Péricardite de la maladie de Hodgkin*. Montpellier Méd., 171-176, décembre 1951.
- * GOIA I., DANIELLO L., HANGANUTZ M. — *Considérations sur les formes pseudo-tuberculeuses de la lymphogranulomatose maligne*. Arch. Méd. Chir. Appar. Resp. 10, 283-296, 1935.
- HAGANS J.-A. — *Hodgkin's granuloma with pericardial effusion. An unusual case of Hodgkin's disease presenting initially the signs and symptoms of pericarditis with effusion*. Am. Heart J. 40, 624-629, 1950.
- HAGER A. — *Die Lymphogranulomatose der Trachea*. Mschr. Ohrenh. 85, 113-116, 1951.
- HARDIN B.-L. — *Hodgkin's disease with massive collapse and cavitation of the lung*. Am. J. Med. Sc. 197, 92-99, 1939.
- HIGGINSON G. — *Obstructing intra-bronchial Hodgkin's disease*. J. Thorac. Surg. 20, 961-967, 1950.
- * JACOB P., LEBLOIS, MEYER Ch. — *Lymphogranulomatose maligne à début pulmonaire ; excavation du foyer pulmonaire et formation d'une caverne granulomato-tuberculeuse ; mort par tuberculose miliaire*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 7, 258-268, 1937.
- * KASABACH H.-H., MAC ALPIN K.-R. — *Hodgkin's disease*. N. Y. State J. Med, 38, 171, 1938.
- * LAMARQUE P., BÉTOULIÈRES P., PÉLISSIER M., BELTRANDO L. — *A propos des localisations parenchymateuses pulmonaires de la maladie de Hodgkin*. J. Radiol. 34, 692-695, 1953.
- LESSERRE J., MOREAU G. — *Sur les localisations pulmonaires de la maladie de Hodgkin*. Toulouse Méd. 53, 387-400, 1952.
- * LAUMONIER R., RENAULT P. — *Lymphogranulomatose maligne thoracique isolée simulant une tumeur bénigne du médiastin antérieur*. Bull. Soc. Anat. Paris, 42-46, mars 1950.
- LEHMANN P., LECŒUR. — *Accidents broncho-pulmonaires évolutifs et radio-lésions de la maladie de Hodgkin. Importance du diagnostic*. Soc. Française de Pathologie Respiratoire. Séance du 10 juin 1951.
- * LEJARD C., GENEVRIER R., BOURGINE F., MOIGNETEAU C. — *Proliférations endo-trachéales au cours d'une maladie de Hodgkin traitée par l'A.C.* T.H. J. Fr. Méd. Chir. Thorac. 6, 377-381, 1952.
- * LERICHE R. — *Tumeur du médiastin postérieur diagnostiquée : kyste dermoïde ; histologiquement : Lymphogranulomatose maligne*. Lyon Chir. 2, 168-172, 1937.
- LINKE A., STELZEL M. — *Zur Klinik und Therapie von Chylothorax und Chylaszites bei Lymphogranulomatose*. Münch. Med. Wschr. 92, 966-969, 1950.

- * LOEPER M., BIOY E. — *Atélectasie du lobe supérieur du poumon droit ayant disparu après radiothérapie dans un cas de maladie de Hodgkin à forme cervico-médiastinale*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 3, 169-172, 1935.
- * MARQUÈS P., HEMOUS G., PLANÈL H. — *Syndrome de Pancoast-Tobias, première manifestation d'un Hodgkin-Sternberg*. J. Radiol. 33, 716-718, 1952.
- * MONOD R., BARIETY M., LESOBRE R., CHOUBRAC P. — *Lymphogranulomatosé maligne à détermination thoracique simulant une tumeur bénigne du médiastin antérieur. Hippocratisme digital, diagnostic histologique après exérésè*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1, 2, 18-23, 1946.
- NABARRO. — *Cardiac Involvement in malignant Lymphoma*. Arch. Int. Med. 92, 258-264, 1953.
- * OLMER J., GASCARD Ed., DAR COURT G. — *Formes pulmonaires pseudo-néoplasiques de la maladie de Hodgkin*. Presse Méd. 82, 1.745-1.747, 1953.
- * PAPILLON J. — *Etude radiologique des obstructions bronchiques*. Thèse Lyon (Doin édit.), 1944 (pages 286-291).
- * PAPILLON J., KUENTZ M., GOYON M. — *Etude radio-clinique des manifestations médiastinales aux premiers stades de la maladie de Hodgkin*. Soc. de Radiologie du Centre et du Lyonnais. Séance du 18 décembre 1954 (J. Radiol. 1955, à paraître).
- * PAVIOT, LEVRAT M., JARRICOT. — *Observation anatomo-clinique d'un cas de lymphogranulomatosé maligne ; grossesse intercurrente, sténose des grosses bronches*. Lyon Méd. 150, 437-443, 1932.
- PEIRCE C.-B., JACOX H.-W., HILDRETH R.-C. — *Roentgenologic consideration of the Lymphoblastomas. Roentgen pulmonary pathology of the Hodgkin's type*. Am. J. Roentg. 36, 145-164, 1936.
- * PERRIER H. — *Les manifestations pleuro-pulmonaires de la lymphogranulomatosé maligne*. Schweiz Med. Wschr. 75, 1.082-1.089, 1945.
- * PIAGGO-BLANCO et collab. — *Localisations endothoraciques de la maladie de Hodgkin*. Revue de Tuberculose, Uruguay, 14, 69-97, 1946.
- * PONTIUS P., BOUVIER C.-A. — *Sur les atteintes pulmonaires primitives et prédominantes de la granulomatosé maligne*. J. Radiol. 26, 66-67, 1944-1945.
- * PROTAR M., BOUCHER H., PAPET R. — *Les opacités pulmonaires : maladie de Hodgkin simulant un dysembryome du médiastin antérieur*. J. Radiol. 31, 66, 1950.
- * RATTI A. — *Il quadro radiologico del linfogranuloma maligno del polmone*. Radiologica Med. 11, 907-930, 1937.
- * ROMDANE (BEN) C. — *Les sténoses bronchiques de la lymphogranulomatosé du médiastin. Leur valeur diagnostique*. Thèse Paris, 1935.

- * ROSSI R., CAINO H.-V. — *Linfogranulomatosis y miastenia*. *Semana Med.* 56, 163-170, 1949.
- ROSSI C., CAVALCABO G. — *Su di un caso di localizzazione timica del morbo di Hodgkin*. *Riv. Pat. Clin. Parma*, 6, 179-190, 1951.
- * ROTTINO A., HOFFMANN G.-T. — *Cardiac involvement in Hodgkin's disease*. *Am. Heart. J.* 43, 115-120, 1952.
- * ROUBIER Ch. — *Lymphogranulomatose maligne et dilatation des bronches*. *J. Méd. Lyon*, 13, 521-529, 1932.
- * ROUJEAU J. — *Localisations broncho-pulmonaires de la maladie de Hodgkin*. *J. Fr. Chirurg. Thorac.* 8, 64-92, 1954.
- * SALZMAN E. — *Hodgkin's disease localized to the anterior mediastinum: clinical, roentgen and surgical considerations*. *J. Mt. Sinai Hosp.* 17, 112-118, 1950.
- * SANTY P., BÉRARD M., GALY P. — *Les tumeurs chirurgicales du médiastin*. *J. Fr. Méd. Chirurg. Thorac.* 4, 1-37, 1950.
- * SANTY P., PAPILLON J., PROTAR, HUSSON J., KUENTZ M. — *Etude de quelques tumeurs du médiastin isolées d'origine hodgkinienne*. *Soc. d'Electroradiologie Médicale du Centre et du Lyonnais et du Littoral Méditerranéen*. Arles, 14 mai 1955.
- SARVAN. — *Les lésions pleuro-pulmonaires de la maladie de Hodgkin*. Thèse Lyon, 1931.
- * SAUVAGE R., LE BRIGAND H., MERLIER M. — *Les tumeurs dites du médiastin*. *Mém. Acad. Chirurg.* 80, 427-434, 1954.
- * SHEINMEL A., ROSWITT B., LAWRENCE L.-R. — *Hodgkin's disease of the lung; roentgen appearance and therapeutic management*. *Radiology*, 54, 165-179, 1950.
- * SOLIANI F. — *Le localizzazioni polmonari del morbo di Hodgkin*. *Policlinico*, 60, 1.144-1.148, 1953.
- * SOULAS A. — *Forme endobronchique de la maladie de Hodgkin*. *Presse Méd.* 53, 42-44, 1945.
- * TAPIE J., LAPORTE J., ESCANDE et PINEL. — *Atélectasie par compression et envahissement de la bronche souche au cours de la lymphogranulomatose maligne (maladie de Hodgkin-Sternberg)*. *Sem. Hôp. Paris*, 26, 3.270-3.275, 1950 (bibliographie).
- VALDIVIESO CONDE L. et MORANDERA VALMONDE L. — *Hodgkin pulmonar tratamiento y con mostazas nitrogenadas; evolucion*. *Rev. Clin. Española*. 49, 247-252, 1953.
- VERSE M. — *Lymphogranulomatose maligne du poumon et de la plèvre*. In *manuel d'Anatomie-pathologique* de Henke F. et Lubarsch C. J. Springer (édit., Berlin). 3, 280-343, 1931.
- * VIETA J.-C., CRAVER L.-F. — *Intra-thoracic manifestations of the Lymphomatoid disease*. *Radiology*, 37, 138-158, 1941.
- * WEISS A.-C., SCHMIDT C.-L., WITZ J., HOLLENDER L., KOEBELE F. — *Intérêt de l'angio-cardiographie dans l'étude des tumeurs thoraciques*. *Presse Méd.* 81, 1.189-1.191, 1949.

- * WEISS A.-C., WITZ J., TOTY L., KOEBELE F. — *Etude radiographique et angiocardigraphique des tumeurs du médiastin*. J. Radiol. 32, 420-422, 1951.
- * WOLPAW S.-E., HIGHLEY C.-S., HAUSER H. — *Intra-thoracic Hodgkin's disease*. Am. J. Roentg. 52, 374-387, 1944.
- * YARDUMIAN K., MYERS L. — *Primary Hodgkin's disease of the lung*. Arch. Int. Med. 86, 232-244, 1950.

E. — LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES

- ATLEE J.-L., ROWAN P.-J., ZIEGLER E.-E. — *Maladie de Hodgkin de l'estomac avec perforation libre et guérison apparente par la chirurgie*. Ann. Surg. 134, 1.052-1.053, 1951. (Bibliographie).
- * BEATTY Jr. E.-C. — *Jaundice in Hodgkin's disease*. Bull. N. Y. Acad. Med. 30, 409-412, 1954.
- * BICHEL J. — *Maladie de Hodgkin à localisation œsophagienne*. Acta Radiol. 35, 371-374, 1951 (Bibliographie).
- * BUFFARD P. — *Contribution à l'étude des formes intestinales de la maladie de Hodgkin*. Arch. Mal. App. Digest. Paris, 39, 1.008-1.010, 1950.
- * BUFFARD P. — *Un cas de lymphogranulomatose maligne colique pure*. J. Radiol. 31, 600-601, 1950.
- * CARRAYON (Mme). — *Etude des localisations gastriques primitives et isolées de la lymphogranulomatose maligne*. Thèse Paris, 1947.
- * CRAVER L.-F., HERMANN J.-B. — *Abdominal lymphogranulomatosis*. Am. J. Roentg. 55, 165-172, 1946.
- * DELANNOY P., VERHAEGE M. — *A propos des localisations intestinales de la lymphogranulomatose maligne*. Mém. Acad. Chirurg. Paris, 76, 253-258, 1950.
- DONATI A., BRAGAGLIA R. — *Lymphogranulome malin primitif de l'intestin avec caractères spéciaux blastomateux des ganglions mésentériques (contribution à l'étude des formes atypiques de la maladie de Hodgkin)*. Folia Clin. Biol. 14, 103-110, 1942.
- * DOUMER E.-D., VANDENDORP P., DUBRULLE P., DELANNOY J.-Cl. — *Un cas de maladie de Hodgkin à forme dysphagique*. Arch. Mal. App. Digest. Paris, 37, 775-776, 1948.
- * DUPUY R., LÉGER L. — *Lymphogranulomatose maligne duodénale primitive*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 69, 608-614, 1953 (Bibliogr.).
- * ENNUYER A., CALLE R., ROUSSEAU J., BERTOLUZZI M. — *Les localisations œsophagiennes de la maladie de Hodgkin*. Paris Méd. 40, 164-167, 1950. (Bibliographie).

- * FONTAINE R., WARTER P., RABER R., APRILL G. — *A propos de deux localisations intestinales de la maladie de Hodgkin*. J. Radiol. 34, 215-217, 1953.
- * FRY W., DE MORAES REGO S. — *Linfogranulomatose maligna do intestino delgado (Revisão da literatura e apresentação di uni caso di localização jejunal)*. Rev. Hosp. Clin. Sao Paulo. 47, 317-330, 1952.
- * HILLEMAND P., MARRE P., CARRAYON (Mme). — *Localisation gastrique primitive de la lymphogranulomatose maligne*. Arch. Mal. App. Digest. Paris, 38, 34-49, 1949.
- * LAPEYRE, CAMPO, CARABALONA. — *Lymphogranulomatose maligne à forme gastrique*. Soc. Sc. Méd. Montpellier et Languedoc Médit. Séance du 10 février 1950.
- LEHMAN D.-J., KAWKES S.-Z. — *Hodgkin's disease of the stomach*. Gastroenterology, 13, 464-468, 1949.
- * LEROUX-ROBERT J., ENNUYER A., CALLE R., ROUSSEAU S. — *Les localisations œsophagiennes de la maladie de Hodgkin*. Ann. d'Oto-Laryng. Paris, 68, 573-585, 1951.
- * LEVRAT M., RICHARD M. — *Etude critique des formes digestives de la lymphogranulomatose maligne*. Arch. Mal. App. Digest. Paris, 39, 661-670, 1950.
- * LORENZINI L. — *Contributo allo studio della localizzazione gastrica primitiva del granuloma maligno*. Riv. Gastroent. 4, 1-26, 1952.
- * MARSHALL S.-F., BROWN L. — *Primary malignant lymphoid tumors of the stomach*. S. Clin. North Am. 30, 885-892, 1950.
- * MERIEL P., DARNAUD C., DENARD Y., CLAVERIE P. — *Lymphogranulomatose maligne avec localisation œsophagienne*. Le Sang, Paris, 24, 627-633, 1953.
- * MERLE, ROULET, BELIN. — *Maladie de Hodgkin à forme œsophagienne simulant un cancer*. Soc. Sc. Méd. Clermont-Ferrand, séance du 8 juin 1950.
- * MOINADE H. — *Une forme œsophagienne de la maladie de Hodgkin (diagnostic avec le cancer de l'œsophage)*. Thèse Paris (725), 1952.
- * MORRIS W.-R. — *Gastric Hodgkin's disease*. J.A.M.A. 149, 1.460-1.462, 1952.
- * PERUZZO L. — *Sopra un caso di granuloma maligno localizzato all' esofago*. Riv. Ana. Pat. Oncol. (Padova). 4, 1.039-1.074, 1951 (Bibliogr.).
- * PIRET. — *La lymphogranulomatose primitive de l'intestin*. Thèse Paris, 1943.
- * POINTET C. — *Contribution à l'étude des localisations œsophagiennes de la lymphogranulomatose maligne*. Thèse Paris (30), 1950 (Bibliogr.).
- * PORTMANN U.-V., DUNNE E.-F., HAZARD J.-B. — *Manifestations de la maladie de Hodgkin dans le tractus gastro-intestinal*. Am. J. Roentg. 72, 772-787, 1954.

- * POTTON F. — *Manifestations gastro-intestinales de la maladie de Hodgkin.* Lyon Méd. 51, 513-525, 1954.
- * REBOUL J., DOUTRE L., DELORME G., BERNADAC. — *Sur un cas de localisation gastrique d'une maladie de Hodgkin.* Soc. de Gastro-entérologie du Sud-Ouest, séance du 22 février 1953.
- * RICHARD M. — *Contribution à l'étude des formes digestives de la lymphogranulomatose maligne. Analyse critique des localisations gastro-duodénales cliniquement primitives.* Thèse Lyon, 1949 (Bibliographie).
- * SANDICK M. — *Hodgkin's disease, involving the stomach.* Gastro-enterology, 15, 135-143, 1950.
- * WAREMBOURG H., LINQUETTE M., GOUDEMAND M., RABACHE R. — *Maladie de Hodgkin à localisation para-gastrique.* Soc. Méd. du Nord ; séance du 19 décembre 1952.

F. — LES MANIFESTATIONS OSSEUSES

- ABRAMS H.-S. — *The osseous system in Hodgkin's disease.* Ann. Surg. 108-296, 1938.
- * BELOT, NAHAN, KIMPEL. — *Localisations osseuses au cours de la granulomatose maligne.* J. Radiol. 12, 257-268, 1928.
- BRENNHOVD I.-O. — *La maladie de Hodgkin à manifestation squelettique première.* Nordisk Med. (Stockholm), 46, 1.074-1.076, 1951.
- CARBONCINI, DECAROLIS. — *La varieta osteoperi ostea della mulatta de Hodgkin.* Arch. di Pat. Clin. Bologne, avril-juin 1946. (Cité par (LÉGER).
- * CREYX M., LÉVY J., VINCENTEAU J., DAVID-CHAUSSE J., CHEVAIS R. — *Manifestations osseuses rachidiennes d'une maladie de Hodgkin.* Soc. Anatomo-clinique de Bordeaux. Séance du 20 mars 1952.
- * DRESSER R., SPENCER J. — *Hodgkin's disease and allied conditions of bone.* Am. J. Roentg. 36, 809-815, 1936.
- * FALCONER E.-H., LÉONARD M.-E. — *Lésions squelettiques de la maladie de Hodgkin.* Ann. Int. Méd. 29, 1.115-1.131, 1948.
- FERNANDEZ DE LA MELA ESCUDERO L. — *Lymphogranulomatose maligne primitive du squelette.* Rev. Clin. Española, 41, 39-41, 1951.
- * FROMENT R., VACHON A., ROMAGNY G. — *Sur un cas de granulomatose maligne à localisation sternale.* Lyon Méd. 166, 610-615, 1941.
- * GIRAUD G., LATOUR H., LÉVY A., CARLI G., TEMPLE J.-P. — *Lésion angulo-vertébrale de la maladie de Hodgkin.* Soc. Sc. Méd. Montpellier et Languedoc Médit. Séance du 14 mars 1952.

- * GIRAUD M. et LACORRE. — *Les localisations osseuses cliniquement primitives de la maladie de Hodgkin.* J. Radiol. 31, 583-586, 1950.
- * GOLDING F. — *The radiological diagnosis of the reticuloses.* Brit. J. Radiol. 24, 478-485, 1951.
- * HANOUNE S. — *Un cas de vertèbre d'ivoire au cours de la maladie de Hodgkin.* J. Radiol. 28, 423-424, 1947.
- HASCHEN R. — *Ostéosclérose disséminée diffuse au cours de la lymphogranulomatose maligne.* Fortschr. Röntgenstrahl. 77, 208-212, 1952.
- JAFFE H. — *Skeletal manifestations of leukemia and malignant lymphoma.* Bull. Hosp. Joint Dis. N. Y. 13, 217-238, 1952.
- JARRIGE J. — *Contribution à l'étude des localisations vertébrales de la maladie de Hodgkin.* Thèse Bordeaux (82), 1952-1953.
- LAFARGUE P., DE GRAILLY R., LÉGER, GEYER A., DAVERAT. — *Localisation osseuse hodgkinienne primitive longtemps isolée simulant un granulome éosinophile.* J. Méd. Bordeaux. 131, 1.073-1.077, 1954.
- * LAMARQUE P., BÉTOULIÈRES P., PÉLISSIER M., LEENHARDT. — *Au sujet des lésions osseuses de la maladie de Hodgkin.* J. Radiol. 34, 695-699, 1953.
- * LE BIHAN R., TEXIER R., BOISOT J. — *Déduction radiographique et radiothérapique à propos d'une localisation secondaire vertébrale au cours d'une maladie de Hodgkin à début apparent sternal.* J. Radiol. 33, 458-459, 1952.
- * LÉGER L., PINEAU P., ANDRIEUX J. — *Localisation osseuse de la maladie de Hodgkin.* Presse Méd. 60, 1.763-1.766, 1952. (Bibliographie).
- * LÉGRAND R., WAREMBOURG H., LINQUETTE M., NIQUET G., DUPONT A., TRINEZ G. — *Ostéopathie de Pierre Marie au cours d'une maladie de Hodgkin à localisation thoracique.* Soc. Méd. Nord. Séance du 18 décembre 1953.
- * LEHMANN P. — *Trois cas de localisations hodgkiniennes vertébro-costales guéris par la radiothérapie à doses massives depuis cinq ans, trois ans et huit mois respectivement.* Le Sang, Paris, 23, 694-700, 1952.
- * MARCHAL G., MALLET L., FRESSINAUD. — *Sur quelques cas de maladie de Hodgkin à localisation osseuse.* Le Sang, Paris, 14, 361-375, 1940-41. (Bibliographie).
- * MAZET J. R. — *Vertebral manifestation of malignant lymphoma myeloid leucemia and multipl myeloma.* Surgery, 29, 545-554, 1951.
- * MOIR P.-J., BROCKIS J.-G. — *Remarques sur les lésions osseuses de la maladie de Hodgkin.* Brit. Surg. J. 36, 414-417, 1949.
- MORAZZONI J.-J.-B. — *Manifestations osseuses de la lymphogranulomatose maligne.* Thèse Paris (60), 1952.
- * PARAF J., FISCHGOLD H., ABABA A., LEWIS S. — *Maladie de Hodgkin à localisation osseuse et cutanée (données de la ponction sternale).* Le Sang, Paris, 13, 797-803, 1939.

- * PLAUCHU M., VIALA J.-J., BLANC J. — *Vertèbres noires de l'adulte*. Lyon Méd. 193, 417-428, 1955. Bibliographie.
- * PROUZET J., ESCANDE F., JAMMES A. — *Formes osseuses de la maladie de Hodgkin*. Soc. Méd. Chirurg. Toulouse. Séance du 19 février 1952.
SANTAGATI F. — *Les localisations osseuses de la lymphogranulomatose maligne (contribution radiologique)*. Radiologica Med, 25, 711-722, 1938.
- * DE SÈZE S., DJIAN A., ABDEL MOULA M. — *Vertèbres noires hodgkiniennes*. Rev. Rhum. Mal. Ostéoartic. Paris, 20, 329-333, 1953.
- * DE SÈZE S., ORDONNEAU P. — *Pseudo-sciatique et maladie de Hodgkin*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris. 59, 413-415, 1943.
- * STEENHUIS D.-J. — *La douleur chez les sujets atteints de granulome malin*. Ned. Tijds. V. Gen. Amsterdam. 40, 3.054-3.059, 1948.
- * VARADI S. — *L'infiltration lymphogranulomateuse du sternum ; sur un cas de maladie de Hodgkin diagnostiquée par la ponction sternale*. Le Sang, Paris, 12, 106-110, 1938.
VIETA J.-C., FRIEDEL, CRAVER L.-F. — *A survey of Hodgkin's disease and lymphosarcoma of bone*. Radiology, 39, 1-15, 1942.
- * VOGT A. — *Die Knochenlymphogranulomatose*. Fortschr. a. d. G. Röntgenstrahl. 74, 697-706, 1951.
- * WELLENS P., JANSEN W. — *Considérations relatives aux lésions osseuses de la maladie de Hodgkin*. (Communication faite au Congrès des Electro-Radiologistes de Culture Latine, Rome, avril 1954). J. Belge Radiol. 37, 441-453, 1954.
- * ZARA M., SORS C., CHIMÈNES H., SIGUIER F. — *Difficultés d'interprétation clinique et histologique de certaines formes osseuses de la maladie de Hodgkin*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 5, 6, 119-124, 1953.

G. — LES MANIFESTATIONS NERVEUSES

- * BOUDIN G., CASTAIGNE P., LEMÉNAGER. — *Les manifestations neurologiques de la maladie de Hodgkin. Dédutions sur les voies nerveuses sensitives par où chemine le prurit*. Sem. Hôp. Paris, 26, 3.455-3.459, 1950. Bibliographie.
- * CACHIN O. (Mme). — *Contributions à l'étude des paraplégies au cours de la maladie de Hodgkin*. Thèse Paris, 1940.
- * CHAMPENOIS L. — *Les accidents nerveux au cours de la maladie de Hodgkin*. Thèse Paris, 1929.
- * COULONJOU R. — *Paralysie de plusieurs nerfs crâniens au cours d'une maladie de Hodgkin*. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 20, 21, 253-254, 1943.

- * EUGENIS C. — *Les manifestations cérébromédullaires de l'adénie éosinophilie prurigène (maladie de Paltauf-Sternberg)*. Thèse Lyon, 1929.
- FAKESCH F., VINAZZER H. — *Sur les lésions spinales au cours de la maladie de Hodgkin*. Wien. Zeitschr. Nerv. Heilk. 4, 204-210, 1952.
- * FAVRE M., DECHAUME J., CROIZAT P. — *Histogénèse des lésions nerveuses du granulome malin*. Ann. Ana. Path. 8, 951-956, 1931.
- * FAVRE M., DECHAUME J., CROIZAT P. — *Les formes nerveuses de la granulomatose maligne (étude anatomo-clinique)*. J. Méd. Lyon, 287, 757-766, 1931.
- FEIN S.-B., NEWILL V.-A. — *Cerebral Hodgkin's disease. Case report of Hodgkin's granuloma with cerebral invasion*. Am. J. Med. 17, 291-294, 1954.
- * FROMENT J., CROIZAT P., JAPIOT, MASSON R. — *Evolution clinique d'une paraplégie par granulomatose maligne traitée par radiothérapie et survie de trois ans*. Lyon Méd. 155, 713-720, 1935.
- * FROMENT J., CROIZAT P., MASSON R. — *Des compressions radiculo-médullaires dans la lymphogranulomatose maligne*. J. Méd. Lyon, 19, 71-86, 1938.
- GIRAUD G., LATOUR H., LÉVY A., PUECH P., BARJON P., RIBSTEIN M. — *Péridurite hodgkinienne compressive par propagation canaliculaire et névrodocite*. Soc. Sc. Méd. Montpellier et Languedoc Médit. Séance du 18 décembre 1953.
- * KISSEL P., ARNOULD G., HARTEMANN P. — *Lésions de la moëlle épinière dans la maladie de Hodgkin*. Soc. Méd. Nancy. Séance du 26 mai 1954.
- LOUIS BAR D. — *Sur les manifestations cérébrales de la lymphogranulomatose maligne et le problème de l'encéphalite granulomateuse*. Acta Neurologica Belgica, 47, 703-729, 1947.
- * NAYRAC P., LINQUETTE M., GOUDEMAND M., WAROT P. — *Paraplégie flasque par épидурite hodgkinienne*. Soc. de Méd. Nord, séance du 29 mai 1953.
- * PIERI J., SARDOU, BATTISTI. — *Coexistence d'un zona et de lymphogranulomatose maligne au cours d'une petite épidémie de varicelle*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 33, 1.490-1.494, 1937.
- * PUIG R. — *Zona et lymphogranulomatose*. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 30, 31, 1.119-1.121, 1952.
- * SMITH M.-J., STENSTROM K.-W. — *Compression of the spinal cord caused by Hodgkin's disease. Report of case and treatment*. Radiology, 51, 77-83, 1948.
- * VINDIGNI E. — *Lymphogranulomatose localisée. Double foyer pulmonaire et cérébral*. Policlinico, 60, 123-140, 1953.
- * VOISIN J. — *Atrophie optique d'origine canaliculaire au cours de la maladie de Hodgkin*. Rev. Neurologie, 81, 749-751, 1949.

H. — MANIFESTATIONS DIVERSES

- BELZ, THALABARD, BRETAGNOLLES. — *Maladie de Hodgkin et glaucome aigu bilatéral*. Bull. Soc. Opht. France, 3, 244-246, 1954.
- * BERTRAND I., LATAIX P. — *Localisation mammaire de la lymphogranulomatose maligne*. Presse Méd. 60, 1.383-1.384, 1952. (Bibliographie).
- * BIGA S.-M. — *Kératite au cours de lymphogranulomatose maligne*. Srpski. Archiv. Belgrade, 5, 654-658, 1954.
- CLEVELAND D.-E.-H. — *Symptomatologie cutanée du lymphome malin*. Canad. Med. Ass. J. 56, 614-620, 1947.
- COWEN R. — *Obstruction urétérale lymphadénomateuse : constriction de l'urètre due à une maladie de Hodgkin. Relation d'un premier cas*. Urol. Cuban Riv., 521-522, 1949.
- * DUVERNE J., BONNAYME R., MOUNIER. — *Maladie de Hodgkin rapidement mortelle, apparue chez une femme présentant des lésions de poïkylodermie très ancienne*. Lyon Méd. 174, 307-308, 1948.
- * EVANS T.-G. — *A case of ulcerating Hodgkin's disease*. Brit. Med. J. 4.854, 136-138, 1954.
- * FAVRE M., CROIZAT P., GUICHARD A. — *Granulomatose pancréatique à type de cancer douloureux et anictérique du pancréas*. Rapports du 22^e Congrès de Médecine, Paris (Masson, édit.), 70-71, 1932.
- FRANKE H., SPRENGER W. — *Formes rares de la granulomatose maligne et leur interprétation clinique*. Deutsch. Arch. Klin. Med. 193, 489-495, 1948.
- GADRAT J. — *Lymphogranulomatose maligne cutanée d'emblée*. Soc. Méd. Toulouse, décembre 1946.
- * GIGNOUX M., MEREAUD P. — *Maladie de Hodgkin avec localisation à l'anneau de Waldeyer*. J. Fr. Oto. Rhin. Lar. Lyon, 2, 55-56, 1953.
- * LEROUX-ROBERT J., ROBERT M. — *Maladie de Hodgkin à manifestation première hypopharyngée*. Ann. Oto. Lar. Paris, 68, 499-502, 1951.
- * MAY E., Mme LOGEAS. — *Galactorrhée et troubles endocriniens au cours de la maladie de Hodgkin*. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 24 à 27, 392-395, 1940.
- * VAN DER MEIREN L. — *Trois cas de maladie de Hodgkin avec localisation cutanée prédominante*. Brit. J. Dermat. Syph. 60, 181-184, 1948.
- * PELLERAT J., THIVOLLET J. — *Maladie de Hodgkin avec réactions cutanées, à type de lupus érythémateux*. Lyon Méd. 185, 112-113, 1951.
- PIQUET J., TUPIN M. — *Le granulome malin de la face et du pharynx*. Ann. Oto. Lar. Paris, 68, 451-460, 1951.

- QUINTIERI C. — *Contributo allo studio delle alterazioni oculari nel morbo di Hodgkin*. Boll. Ocul. Bologna, 31, 307-314, 1952.
- * RAVAUT P., GUINET P., GARDE A. — *Hypertrophie mammaire unilatérale au cours d'une lymphogranulomatose maligne*. Lyon Méd. 176, 26-28, 1946.
- * RIMBAUD P., CAZAL P., IZARN P. — *Mélanodermie au cours d'une maladie de Hodgkin à évolution sub-aiguë*. Soc. Fr. Dermat. et Syphil. Séance du 18 avril 1954.
- * ROTTINO A., CROWN C.-H. — *Pancreatic lesions in Hodgkin's disease*. Rev. Gastro-enterology N. Y. 17, 1.033-1.036, 1950.
- * RUSSEL B. — *Cutaneous manifestations of the reticuloses*. Brit. J. Radiol. 24, 498-503, 1951.
- SEDAN. — *Efficacité de la moutarde à l'azote sur une irido-cyclite de Hodgkin*. Bull. Soc. Opht. France, 9, 991-996, 1953.
- THOMAS R. — *Un diagnostic difficile : le granulome malin à manifestations naso-palatines*. Odontologie Paris, 74, 82-86, 1953.
- STANKOVIC S., IVANKOVIC D., JEFTIC Z. — *Localisations rares de lymphogranulomatose maligne*. Srpski. Arch. Belgrade, 82, 604-614, 1954.

I. — ETUDE HEMATOLOGIQUE ET EXAMENS DE LABORATOIRE

- ALBAHARY C. — *Indication, technique, résultats de la ponction ganglionnaire*. Le Sang, Paris, 15, 474-478, 1942-1943.
- * ANDRÉ R., DREYFUS B. — *Intérêt clinique de la ponction ganglionnaire*. Sem. Hôp. Paris, 30, 2.605-2.610, 1954.
- * ANDRÉ R., DREYFUS B. — *La ponction ganglionnaire*. Atlas de cytologie ganglionnaire pathologique. Exp. Scient. Fr. Paris Edit., 1954.
- * ANDRÉ R., DREYFUS B. — *La ponction ganglionnaire dans les adénopathies malignes*. Rev. Praticien Paris, 5, 597-604, 1955.
- * ANDRÉ R., DREYFUS B., BESSIS M. (avec l'assistance technique de Mlle F. VINZENS). — *La ponction ganglionnaire dans la maladie de Hodgkin, examinée au microscope électronique*. Presse Méd. 63, 967-970, 1955.
- ARENDT T., COONRAD E.-V., RUNDLES R.-W. — *Serums proteins in Hodgkin's disease and malignant lymphoma*. Am. J. Med, N. Y. 16, 833-841, 1954.
- * BATTISTONI L., PERAZZINI F. — *Le diagnostic cytologique de la granulomatose maligne par la ponction médullaire, splénique et ganglionnaire*. Hématologia, 89, 1947.
- * BAYRD E.-D., PAULSON G.-S., HARGRAVES M.-M. — *Hodgkin's specific cells in bone marrow aspiration (a brief review and report of two cases)*. Blood, 9, 45-46, 1954.

- * BERGER J.-A. — *Contribution à l'étude des protéines du sérum sanguin.* Thèse Toulouse, 1953.
- BESSIS M. — *Etudes sur la cellule réticulaire normale et pathologique.* Rev. Hématologie Paris, 2, 339-395, 1947.
- * BESSIS M. — *Traité de cytologie sanguine.* Masson édit., 1954. (*La cellule de Sternberg dans la maladie de Hodgkin*, pages 533-537).
- * BROUHET G., PALEY P.-Y., MARCHE J., LAVERGNE H. — *La ponction pour cyto-diagnostic des adénopathies trachéo-bronchiques isolées.* J. Fr. Méd. Chirurg. Thorac. 7, 393-398, 1953.
- * CHESTER J., HEMMELER G. — *Le diagnostic hématologique du lymphogranulome malin.* Praxis, Berne, 37, 440-445, 1948.
- * CHEVALLIER P. — *La dissociation des lymphadénies chroniques.* Sem. Hôp. Paris, 30, 755-758, 1954.
- COCHART. — *Le myélogramme dans la maladie de Hodgkin.* Thèse Nancy, 1939.
- * CORDIER, BARBIER J., CROIZAT P., VINCENT. — *Granulomatose maligne à type myéloïde. Intérêt clinique et diagnostique du myélogramme.* Lyon Méd., 159, 22-26, 1937.
- * CROIZAT P., REVOL L., MOREL P. — *Valeur sémiologique du petit lymphocyte dans la formule leucocytaire des adénopathies.* Rapport présenté au 2^e Congrès de la Société Européenne d'Hématologie : Montreux, septembre 1949. Le Sang, Paris, 21, 475-480, 1950.
- * DUBOIS-FERRIÈRE H. — *Les aspects des ganglions lymphatiques dans les hémopathies.* 4^e Congrès de la Société Européenne d'Hématologie, Amsterdam, septembre 1953.
- * ENNUYER A. — *L'hématologie de la maladie de Hodgkin.* Thèse Paris, 1935. J. Radiol. 23, 539-544, 1939-1940.
- * ESTRADA A. — *La citopuntura ganglionare nella linfogranulomatosa maligna dal punto di vista diagnostico.* Haematologica, 18, 499, 1939.
- * FINE J.-M., VINCON-ALRIQ (Mme), EYQUEM A., GROULAD J. — *Contribution à l'étude électro-phorétique du sérum au cours des maladies du sang et des organes hématopoïétiques.* Presse Méd. 62, 1.043, 1954.
- * GILBERT R. — *How much prognostic value has the histologic appearance of Hodgkin's disease prior to radiotherapy?* Rev. Mex. Radiol. 7, 103-114, 1953.
- * GILBERT R., RUTISHAUSER E. — *Peut-on, sur la base de critères morphologiques (histologie), prévoir la réponse d'un cas donné de lymphogranulome à la radiothérapie et formuler un pronostic sûr?* Radiologica Clinica, Bâle, 20, 382-390, 1951.
- * GILBERT R., RUTISHAUSER E. — *Jusqu'à quel point l'histologie de la maladie de Hodgkin, avant la radiothérapie, constitue un élément de pronostic?* Acta Rad. Interam. 3, 12, 1953.

- * GRACIANSKY P. (DE), PARAF A. — *Les corrélations médullosanguines dans les hémato dermatoses et en particulier dans les granulomatoses*. Sem. Hôp. Paris, 26, 2.112-2.121, 1950.
- * GRUNZE H. (Berlin). — *Contribution au diagnostic cytologique des modifications pathologiques des ganglions du bile*. 4^e Congrès de la Société Européenne d'Hématologie. Amsterdam, septembre 1953.
- * HOFFMANN G.-T., ROTTINO A. — *Etudes microscopiques en contraste de phase des nodules lymphatiques dans la maladie de Hodgkin en relation avec l'histogénèse de la cellule de Sternberg-Reed*. Blood, 51, 74-78, 1950.
- * ITELSON. — *La réaction tuberculinique de la maladie de Hodgkin*. Sem. Médicale, 27, 388-389, 1951.
- * LAVEDAN J. — *Etude de la vitesse de sédimentation globulaire chez les malades atteints de lymphogranulomatose*. Acta Unio Internat. Cancr. 8, 548-552, 1952.
- * LENTINI S., POLIMENI R. — *Immunata protici sierici e quadro leucocitario nel granuloma maligno. Azione della terapia con azoto-ipriti*. Policlinico, 59, 35-71, 1952.
- * LIMARZI L.-R., PAUL J.-T. — *Etudes sur la moëlle osseuse sternale dans la maladie de Hodgkin*. Am. J. Clin. Pathology, 19, 929-962, 1949.
- * LLEBARIA REGALADO C.-A. — *La ponction splénique dans la maladie de Hodgkin*. Medicina Clínica, Barcelone, 16, 406-407, 1951.
- * LOPEZ CARDOZO P., DE LEEUW N.-K.-M (Leyden). — *On the presence of giant cells of the Reed-Sternberg type in bone marrow. Report of two cases*. Acta Haemat., Bâle, 3, 96-101, 1950.
- * LUDIN H. — *Importance de la ponction des ganglions lymphatiques pour le diagnostic de la lymphogranulomatose maligne*. Radiologica Clinica, Bâle, 16, 212-220, 1947.
- * MAGRINI A., MENEGHIN G., MONTEMAGNO V. — *Réactions hématologiques périphériques et médullaires au cours de la maladie de Sternberg*. Haematol. Arch. 37, 737-748, 1953.
- * MARCHAL G. — *Etude du myélogramme par la ponction sternale chez l'adulte*. Sem. Hôp. Paris, 24, 831-838, 1948.
- * MARCHAL G., DUHAMEL G., WEILL-FAGE S.-C., BLAMOUTIER. — *Maladie de Hodgkin avec tableau initial de leucémie lymphoïde et association de tuberculose*. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 21, 22, 23, 734-739, 1953.
- * PAGLIARDI E., VITELLI A. — *Studio comparativo delle caratteristiche colloid-proteiche del plasma nel linfogranuloma maligno e in altre linforeticulopatie*. Arch. Maragliano Pat. Clin. 6, 1.089-1.109, 1951.
- * PAVLOVSKY A. — *La punccion ganglionar en contribucion al diagnostico clinico quirurgico de las afecciones ganglionares*. 1 vol. A. Lopez, édit., Buenos-Aires, 1934.

- PAVLOVSKY A. et CASTELLANOS H. — *La ponction ganglionnaire dans les affections néoplastiques*. Rapport au 4^e Congrès de la Société Européenne d'Hématologie, Amsterdam, septembre 1953.
- PETERMANN M.-I., KARNOFSKY D.-A., HOGNESS K.-R. — *Electrophoretic studies on the plasma proteins of patients with neoplastic diseases, lymphomas and leucemias*. Cancer, 1, 1, mai 1948.
- * PICARD R., HOREAU J., CORNIÈRE-RODAT G., KERNEIS J. — *Maladie de Hodgkin diagnostiquée uniquement par le frottis d'un ganglion biopsé. Résultat négatif de l'examen histologique du ganglion et du frottis de la ponction ganglionnaire*. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 9, 10, 189-192, 1947.
- * PICARD R., HOREAU J., KERNEIS J. — *L'intérêt du frottis des ganglions biopsés dans la maladie de Hodgkin. Confrontation de ses résultats avec ceux des coupes histologiques*. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 30, 31, 879-883, 1947.
- PITTALUGA G. — *Cellules de Sternberg et mégacaryocytes*. Le Sang, Paris, 13, 833-852, 1939.
- * REVOL L. — *L'exploration de la moëlle osseuse par ponction sternale : myélogramme normal et pathologique*. Thèse Lyon, 1937.
- * ROTH M., WATKINS C.-H. — *Leucocytic picture in Hodgkin's disease*. Ann. Int. Med. 9, 1.365, 1936.
- ROTTINO A. — *Etude in vitro des ganglions lymphatiques dans la maladie de Hodgkin : La liquéfaction du milieu de culture. - Etude de la culture des tissus. Formation, comportement et signification des cellules géantes multinuclées*. Arch. Path. Chicago, 47, 317-327, 328-334, 1949.
- * ROTTINO A., HOFFMANN G.-T. — *Studies of immunological reaction of patients with Hodgkin's disease : Tuberculin reaction*. Am. J. Med. Sc. 220, 662-664, 1950.
- ROTTINO A., SUCHOFF, STERN. — *Etude électrophorétique du sérum sanguin des malades lymphogranulomateux*. J. Lab. Clin. Med. 33, 624-634, 1948.
- * SAHYOUN P., EISENBERG S. — *Hodgkin's disease : Histopathologic and clinical classification with radiotherapeutic response*. Am. J. Roentg. 61, 369-379, 1949.
- * SCHIER W.-W. — *Cutaneous anergy and Hodgkin's disease*. New Engl. J. Med. 250, 353-361, 1954.
- * SELIGMANN et BERNARD J. — *Quelques données apportées par l'électrophorèse en hématologie (avec étude particulière de 34 leucémies)*. Gaz. Méd. France, 543-548, avril 1954.
- * STARCICH R. — *Rapporti tra il quadro morfologico e disprotidemia nel linfogranuloma maligno*. Clinica Medica, 33, 121-139, 1952.
- * TRÉVOUX C. (Mme). — *L'examen du sang périphérique dans les adénopathies, en particulier dans la maladie de Hodgkin. Valeur sémiologique du petit lymphocyte*. Thèse Lyon, 1949.

- TZANCK, DREYFUS B., BESSIS M. — *La cellule de Sternberg. Son origine réticulaire et son évolution.* Le Sang, Paris, 17, 137, 1946.
- WAGNER O. — *L'éosinophilie et le prurit dans la lymphogranulomatose maligne.* Schweiz Med. Wschr. 30, 743-746, 1948.
- WALTHARD B. — *Pathologische Anatomie der Lymphogranuloms, Lymphosarcoms und Retikulosarcoms.* Radiologica Clinica, 20, 224-254, 1951.
- * WEIL P.-E., ISCH-WALL P., PERLES S. (Mme). — *Diagnostic de la maladie de Hodgkin par la ponction des ganglions.* Presse Méd. 44, 1.540-1.543, 1936.
- WILLBOLD O. — *Blut-und Sternalmarkbefunde bei Röntgenbestrahlten Lymphogranulomatosen.* Strahl. 91, 103-107, 1953.

J. — EVOLUTION

Formes évolutives, formes compliquées et pronostic

- * AUBERTIN Ch., PERGOLA A. — *Maladie de Hodgkin avec forte éosinophilie et évolution rapide.* Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 25, 1.214-1.219, 1936.
- BONNIN H., MORETTI G.-F., BLANCHOT P. — *Du mécanisme de l'anémie dans la Maladie de Hodgkin. L'anémie aiguë adiabétique terminale.* J. Méd. Bordeaux, 125, 193-197, 1948. (Bibliographie).
- * BROWN R.-J.-K., MEYNELL M.-J. — *Haemolytic anaemia with Hodgkin's disease.* Lancet, 2, 835-836, 1949.
- * CAUSSADE L., FLORENTIN P., MICHON P., CHALNOT P., BERGA G. — *Ictère hémolytique initial avec abaissement de la résistance globulaire dans la Maladie de Hodgkin.* Concours Médical, 69, 1.105-1.106, 1947.
- CERVERA-PODESTA D. — *La amyloidosis generalisata en la enfermedad de Hodgkin-Paltauf-Sternberg.* Prensa Medica Argentina, 33, 62-85, 1946. (Bibliographie).
- * CHEVALLIER P. — *Maladie de Hodgkin spléno-abdominale terminée par un syndrome de leucémie aiguë.* Le Sang, Paris, 14, 586-592, 1940-1941.
- * CROIZAT P., CREYSSSEL R., MOREL P., MORNEIX R. — *L'amyloïdose généralisée au cours de la Maladie de Hodgkin.* Soc. Fr. d'Hématologie. Séance du 17 juin 1954 (Le Sang ; à paraître).
- * DEVOIS A., DECKER R. — *L'avenir de la Maladie de Hodgkin traitée (Etude statistique d'après 182 cas).* Sem. Hôp. Paris, 30, 197-203, 1954.
- * DEVOIS A., DECKER R. — *Quelques facteurs pronostiques tirés de l'étude de 182 cas de Hodgkin.* J. Radiol. 34, 701-702, 1953.
- * DRIESSENS, LEMAIRE, CORNILLLOT (Mlle), CLAY A. — *Maladie de Hodgkin évoluant depuis vingt ans.* Société de Médecine du Nord, Séance du 28 mars 1952.

- * DROUET P.-L., FAIVRE-REN (DE), SABOUL. — *Les formes aiguës anémiques de la Maladie de Hodgkin.* Société de Médecine, Nancy, Séance du 26 janvier 1949.
- * DU BOIS A.-H. — *Lymphogranulomatose maligne aiguë pseudo septicémique.* Le Sang, Paris, 11, 374-391, 1937. (Bibliographie).
- * EPSTEIN E. — *Sex as a factor in the prognosis of Hodgkin's disease.* Am. J. Cancer, 35, 230-233, 1939.
- * FAUVET et PIÉRART. — *Formes aiguës et poussées aiguës de la Maladie de Hodgkin.* J. Radiol. 34, 699-701, 1953.
- * FIESSINGER N., GAULTIER M., LAMOTTE M. — *Lymphogranulomatose maligne et ictère hémolytique et hépatique terminal. Dégénérescence amyloïde diffuse à prédominance hépatique.* Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1-2, 40-45, 1941.
- FINKBEINER J.-A., CRAVER L.-F., DIAMOND H. — *The prognosis of Hodgkin's disease.* J.A.M.A., 156, 472-477, 1954.
- * GADGOS A. — *Maladie de Hodgkin d'évolution bénigne depuis vingt ans.* Le Sang, Paris, 23, 683-688, 1952.
- * GROS Ch.-M., SICHEL D., WAECKEL C. — *Survies de plus de dix ans de malades atteints de Hodgkin.* Soc. Méd. Strasbourg, Séance du 30 mai 1953.
- GRUENLUND S. — *Un cas de lymphogranulomatose maligne (Hodgkin), accompagné d'anémie hémolytique.* Acta Medica Scandinavica, 129, 361-370, 1947.
- * HOCHMANN A., CZERNIAK P. — *Hodgkin's disease and amyloidopathia.* Radiology, 63, 716-721, 1954. (Bibliographie).
- * KIELER J. — *Acute Hodgkin's disease.* Acta Radiologica, 37, 275-281, 1952.
- * KJÆR K. — *Hodgkin's disease associated with haemorrhagia diathesis. Report of a case.* Acta Medica Scandinavica, 140, 35-40, 1951. (Bibliographie).
- KRIM M., MEYER L.-M., ROSENTHAL S., RITZ N.-D. — *Conversion of lymphocytic leukemia to Hodgkin's disease.* Arch. Intern. Med. 89, 297-302, 1952.
- * LANGERON L., LIEFOOGHE J., BERGER A. — *Anémie hémolytique révélatrice d'une Maladie de Hodgkin. Epilogue d'une observation.* Société de Médecine de Lille. Séance du 3 février 1954.
- * LE JEUNE E. — *Les syndromes hémolytiques acquis. Etude clinique et immunologique à propos de 28 observations.* Thèse Lyon, 1954.
- MARCHAL G. — *L'anémie de la Maladie de Hodgkin.* Revue d'Hématologie, 2, 479-497, 1947.
- MARCHAL G. — *Les formes galopantes de la Maladie de Hodgkin.* Actualités Méd. Chir. Prat. 6, 29-37, 1952 (Lépine, édit., Paris).
- * MARCHAL G., MAHOUDEAU D., FRESSINAUD L. — *Anémie, aleucie hémorragique et ictère hémolytique, complication terminale d'une Maladie de Hodgkin.* Le Sang, Paris, 14, 409-417, 1940-1941.

- * MARCHAL G., MAHOUDAU M., LE LOC'H H., BRUN C. (Mlle). — *L'activité érythrophagique dans les formes anémiques de la lymphogranulomatoase maligne*. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 57, 15-21, 1941.
- * MARCHAL G., MALLET L., FRESSINAUD L., BRUN C. (Mlle). — *Intervention de la moëlle osseuse dans les formes anémiques de la lymphogranulomatoase maligne*. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 57, 21-28, 1941.
- * NEWMANN B., PUSHKIN W. — *Acute fulminating Hodgkin's disease*. J.A.M.A. 146, 335-337, 1951.
- * OSLER M. — *Acute Hodgkin's disease. Three apical cases of Hodgkin's disease with fever and mild anaemia as the only signs*. Ugeskr. Laeg. 114, 1.016-1.021, 1952.
- * PARAF A., DAUSSET J. — *Les ictères hémolytiques au cours des affections malignes (Leucémie, granulomatoase maligne, cancer)*. Sem. Hôp. Paris, 28, 290-308, 1952. (Bibliographie).
- * PARAF J., LUBEZTEKI J., MARTIN S., JOURET R. — *Maladie de Hodgkin révélée par un purpura thrombopénique*. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 67, 598-601, 1951.
- * PONTIUS P., QUISEFIT. — *A propos de la survie d'un cas de granulomatoase maligne*. Bull. Soc. Radiol. Méd. France, 246, 121-122, 1938.
- SHORT O.-A., CASTELMAN H. — *Hodgkin's disease with secondary amyloidosis*. New Engl. J. Med. 241, 497, 1949.
- SOLSONA-CONILLERA J. — *Lymphogranulomatoase maligne: forme monoganglionnaire et néphrotique*. Medicina Clinica Barcelone, 20, 37-39, 1953.
- * SULZER H.-J. — *Hämolytische Anämie durch Autoantikörper bei Lymphogranulomatoase Hodgkin*. Schweiz. Med. Wschr. 82, 1.103-1.104, 1952.
- WALLACE S.-L., FELDMANN D.-J., BERLIN I., HARRIS C., GLASS I.-A. — *Amyloidosis in Hodgkin's disease*. Am. J. Med. 8, 552-557, 1950.
- * WARTER J., GROS Ch.-M., RUYSSSEN L., MOISE R. — *Maladie de Hodgkin ayant évolué 17 ans*. Strasbourg Médical, 4, 207-212, 1953.
- * VAN DER WERFF J.-Th. — *Les rémissions de longue durée de la Maladie de Hodgkin*. Acta Radiologica, 33, 31-40, 1950.

K. — ASSOCIATION AVEC LA GROSSESSE

- * BICHEL J. — *Hodgkin's disease and pregnancy*. Acta Radiologica, 33, 427-434, 1950.
- * CASTE R., SATGE P. — *A propos d'une observation d'une Maladie de Hodgkin apparue au début d'une grossesse*. Gynécologie et Obstétrique, 6, 412-417, 1954.

- CHAVANNE G. — *Lymphogranulomatose maligne et grossesse*. Thèse Lyon, 1948-1949.
- * DESCLoux C.-A. — *Le problème de la gravidité dans la granulomatose maligne (en relation avec les progrès de la radiothérapie)*. Thèse Genève (2214), 1954 (Bibliographie).
- * GILBERT R. — *Grossesses au cours de lymphogranulomatose maligne traitées par radiothérapie. Sort des mères et des enfants (avec rappel des résultats de ce traitement)*. Schweiz. Med. Wschr. 75, 53-58, 1945.
- * GILBERT R. — *The problem of pregnancy in Hodgkin's disease*. Acta Radiologica, 35, 71-75, 1951.
- * GILBERT R. — *Le problème de la gravidité dans la Maladie de Hodgkin (en relation avec les progrès de la radiothérapie)*. J. Radiol. 33, 1-11, 1952 (Bibliographie).
- * HARTWEG H., BRAUN H. — *Lymphogranulomatose und Schwangerschaft*. Strahlenth. 94, 213-222, 1954.
- HENNESSY et ROTTINO A. — *Hodgkin's disease in pregnancy with a report of twelve cases*. Am. J. Obs. Gyn. 63, 756-764, 1952.
- * HULTBERG S. — *Pregnancy in Hodgkin's disease*. Acta Radiologica, 41, 277-289, 1954.
- * KASDON S. — *Pregnancy and Hodgkin's disease*. Am. J. Obs. Gyn. 57, 282-293, 1949.
- MERTENS W. — *Lymphogranulomatose und Schwangerschaft*. Münch. Med. Wschr. 92, 934-942, 1950.
- * NAGEL M. — *Lymphogranulomatose maligne et grossesse : trois nouvelles observations*. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Française, 3, 439-445, 1951. — Bruxelles Médical, 32, 1.659-1.666, 1952 (Bibliographie).
- OLLIER Ph.-J. — *Maladie de Hodgkin et grossesse*. Thèse Paris (403), 1951.
- * PAPILLON J., CHAVANNE G. — *Lymphogranulomatose maligne et grossesse*. J. Méd. Lyon, 31, 127-134, 1950.
- * PARADE G.-W. — *Lymphogranulomatose und Schwangerschaft*. Deutsche Med. Wschr. 66, 375-377, 1940.
- * PORTMANN U.-W., NULWEY B.-E. — *Hodgkin's disease and pregnancy. Report of 4 cases*. Cleveland Clin. Quart. 17, 149-153, 1950.
- * STEWART et MONTG. — *Hodgkin's disease and pregnancy*. Am. J. Obst. Gyn. 63, 570-578, 1952.
- * SWAIN (Mc) B., HABER Jr A. — *Hodgkin's disease complicated by pregnancy*. South Med. J. 44, 105-109, 1951.
- * TENBLATT W., HORTON C.-H. — *Hodgkin's disease and pregnancy. Review of literature and report a case*. West J. Surg. Obst. Gyn. 59, 120-122, 1951.
- * TONIOLO G. — *Morbo di Hodgkin e gravidanza (problemi prognostici e terapeutici)*. Radioter. Fis. Med. 8, 167-183, 1952.
- * VAYSSIÈRE, DIEULAUGARD, LAPEYRE. — *Maladie de Hodgkin et grossesse*. Gynécologie et Obstétrique (Paris), 43, 189, 1943, et 45, 634-635, 1946.

- * VERHAGEN A. — *Lymphogranulomatose und Schwangerschaft*. Strahlenth. 79, 127-132, 1949.

L. — ASSOCIATION AVEC LA TUBERCULOSE

- * BERNARD J., DEPIERRE, LOTTE (Mlle), CHOFFEL. — *Maladie de Hodgkin et miliaire tuberculeuse. Disparité d'action de la streptomycine*. Société Française de Pathologie Respiratoire, 9 janvier 1949.
- * BEZANÇON F., DURUY, DELARUE, FOUQUET. — *Etude anatomo-clinique d'un cas de lymphogranulomatose maligne. Intrication des lésions granulomateuses et des lésions tuberculeuses*. Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 21, 1.099-1.108, 1930.
- * CORDIER V., CROIZAT P. — *Adénie éosinophilique prurigène et tuberculose*. J. Méd. Lyon, 263, 743-750, 1930.
- * CORDIER V., CROIZAT P., CARLES. — *Tuberculose et adénie éosinophilique prurigène*. Lyon Méd. 147, 50-57, 1931.
- * CORDIER V., CROIZAT P., PLAUCHU M. — *Sur le remaniement histologique de la granulomatose pulmonaire par les infections associées (tuberculose et gangrène)*. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 22, 910-919, 1933.
- * DAGNELIE J., POTVliegE. — *Lymphogranulomatose maligne de Hodgkin associée à deux types différents des lésions tuberculeuses*. Acta Clinica Belgica, 6, 257-267, 1952.
- * DUPERIE R., REBOUL J., CASTAING R., MARTIN P.-L. — *Maladie de Hodgkin et tuberculose bronchique*. J. Radiol. 31, 107-111, 1950.
- * FAY. — *Etude anatomo-clinique des formes associées de tuberculose et de granulomatose maligne*. Thèse Lyon, 1933.
- * LAGUNA G. — *Enfermedad de Hodgkin y tuberculosis*. Pract. Med. Madrid, 9, 29-31, 1951.
- * NOROX P.-H.-A. — *Maladie de Hodgkin et tuberculose. Rapports. Etude et discussion*. Thèse Paris (927), 1951.
- * RATKOCZY N. — *Diagnostic différentiel de la lymphogranulomatose maligne avec la lymphadénose tuberculeuse*. Radiologica Clinica, 16, 205-212, 1947.
- * REINDELL, BEGEMANN, BERG W. — *Zur Differentialdiagnose der intra-thorakalen Lymphogranulomatose und Lymphknoten- und Lungentuberkulose*. Med. Wschr. 5, 682-692, 1951.
- * SEROR et ANTOINE. — *Maladie de Hodgkin et tuberculose*. Bull. Algérois de Carcinologie, 4, 181-184, 1951.

M. — TRAITEMENT DE LA GRANULOMATOSE MALIGNE

1) ARTICLES GÉNÉRAUX ; TRAITEMENTS ASSOCIÉS

- * ALDER A., ZBINDEN F. — *Zur Therapie des Lymphogranuloms ; Morbus Hodgkin*, Schweiz. Med. Wschr. 83, 924-927, 1953.
- * BERNARD J. — *Le Traitement de la Maladie de Hodgkin*. Semaine Médicale, Paris, 2.043-2.044, 1953.
- * BETHELL F.-H., ANDREWS G.-A., NELIGH R.-B., MEYERS M.-C. — *Treatments of Hodgkin's disease with roentgen irradiation and nitrogen mustards*. Am. J. Roentg. 64, 61-74, 1950.
- CAMUS J.-P. — *Traitement actuel de la Maladie de Hodgkin*. Vie Médicale Paris, 34, 905-908, 1953.
- * CHEVALLIER P. — *Les remèdes nouveaux des hémopathies*. Sud Médical et Chirurgical, 2.344, 655, 1950.
- CHEVALLIER P., JUSTIN-BESANÇON L., MARCHAL G., MALLET L., BOUSSER J., MALLARMÉ J., BERNARD J. — *Le traitement de la Maladie de Hodgkin. Enquête*. Le Médecin Français, Paris, 8, 117-121, 1948.
- * CHRISTOL D. — *Le traitement des adénopathies malignes*. Revue du Practicien, 5, 607-617, 1955.
- COMBOT F. — *La maladie de Hodgkin et son traitement*. Thèse Paris (889), 1948.
- * CRAVER L.-F. — *Recent advances in treatment of lymphomas, leukemias and allied diseases*. Bull. N. Y. Acad. Med. 24, 3-25, 1948.
- * CRAVER L.-F. — *Some aspects of the treatment of Hodgkin's disease*. Cancer, 7, 927-933, 1954.
- * DEBRAY J. — *Le traitement de la Maladie de Hodgkin*. Therapie, Paris, 9, 106-119, 1954.
- * DUHAMEL G. — *Données récentes sur la Maladie de Hodgkin et son traitement*. Concours Médical, Paris, 72, 727-728, 1950.
- * FELLINGER K., REIMER E. — *Wirkung der Hypophysenimplantation auf Bluterkrankungen*. Med. Klinik, 46, 396-399, 1951.
- GÆNSSLEN M. — *Fortschritte in der Behandlung von Tumoren, Leukämien, und Granulomen*. Strahlenth. 83, 183-197, 1950.
- * GIRARD M. — *Le traitement de la Maladie de Hodgkin*. J. Med. Lyon, 35, 233-237, 1954.
- GOLDMAN et VICTOR. — *Hodgkin's disease : salient clinical features and relative value of various methods of treatment based upon study of 319 cases*. N. Y. State J. Med. 45, 1.313-1.318, 1945.

- * GUILLEMAN P. — *Le traitement de la Maladie de Hodgkin*. Presse Méd. Paris, 60, 274, 1952.
- * HARWERTH H.-G. — *Les traitements combinés de la lymphogranulomatoïse maligne*. Revue des Sciences Médicales, N° 8, 3-11, 1954.
- * HEMMELER G. — *Clinique et traitement de la Maladie de Hodgkin*. Médecine et Hygiène, Genève, 11, 303-310, 1953. — *Clinique et thérapeutique du lymphogranulome*. Helvetia Medica Acta, 20, 261-275, 1953.
- * HOSTER H.-A. — *Hodgkin's disease*. Am. J. Roentg. 64, 913-918, 1950.
- * HUGULEY Jr C.-M. — *The treatment of Hodgkin's disease*. Am. Practitioner, 1, 807-809, 1950.
- * IMBERT R., DECAMP et BOFFA. — *A propos de la Maladie de Hodgkin*. Soc. Chirurgie Marseille, 22 mai 1950.
- INNES J. — *The treatment of Hodgkin's disease*. Am. Practitioner, 167, 555-557, 1951.
- * JACKSON H. — *Aspects pratiques du diagnostic, du traitement et du pronostic de la Maladie de Hodgkin et des affections apparentées*. Radiology, 50, 481-485, 1948.
- LEQUESNE M. — *Les moyens modernes de diagnostic et de traitement de la Maladie de Hodgkin*. Gazette Médicale, Paris, 58, 177-180, 1951.
- * MARCHAL G. — *Les traitements modernes de la Maladie de Hodgkin*. Sem. Hôp. Paris, 28, 96-106, 1952.
- * MEYER O.-O. — *Treatment of Hodgkin's disease and lymphosarcomas*. J.A.M.A. 154, 114-120, 1954.
- MORTON J.-L. — *Diagnosis and treatment of lymphoblastoma and leukemia from the standpoint of the radiologist*. Am. J. Roentg. 64, 919-928, 1950.
- * O'BRIEN F.-W. — O'BRIEN Jr F.-W. — *Hodgkin's disease*. Am. J. Roentg. 71, 1.007-1.016, 1954.
- * ODENTHAL F. — *Die Behandlung der Lenkämien und Hämoblastosen des reticulo-endothelialen Systems mit der Chemotherapie, den Radioaktiven Isotopen und der Röntgenbestrahlung*. Strahlenther. 91, 93-98, 1953.
- PAYARD J.-M., BEAUCHANT J. — *Données récentes sur le traitement de la Maladie de Hodgkin*. Ouest Médical, Paris, 6, 159-162, 1953.
- PAYARD J.-M., BEAUCHANT J. — *Traitement de la Maladie de Hodgkin*. J. Méd. Bordeaux, 130, 171-176, 1953.
- * PIEMONTE M. — *L'action des rayons X et de l'ypérite azotée dans le traitement de la Maladie de Hodgkin*. (Travail de l'Institut de Radiologie de Milan : Professeur PERUSSIA). J. Méd. Lyon, 917-922, 1952 ; J. Radiol. 34, 80-82, 1953.
- PONTHUS P. — *Aperçu thérapeutique sur la Maladie de Hodgkin*. Rev. Méd. Moyen-Orient, 7, 424-441, 1950.

- * ROSE W.-L., TUCKER St.-G., RICHMANN S., WILLIAM J.-P. — *Combined nitrogen mustard and single dose irradiation treatment of lymphomata and other malignant tumors*. Virg. Med. Monthly, 79, 562-574, 1952.
- * SARASIN R., DUBOIS-FERRIÈRE H. — *Possibilités de l'association chimiothérapie et radiothérapie*. Radiologica Clinica, 20, 255-259, 1951.
- * SAVY P. — *Traité de thérapeutique clinique*. Masson, éditeurs, 1948, et supplément 1955.
- THIODET J., FOURRIER A., CHEVROT L., PINOT J. — *Les bases thérapeutiques modernes de la Maladie de Hodgkin*. Algérie Médicale, 57, 843-856, 1953.

2) TRAITEMENT CHIRURGICAL

- * BERNARD J. — *Traitement chirurgical de la Maladie de Hodgkin*. Le Sang, Paris, 18, 483-486, 1947 ; Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 23-24-25, 613-616, 1947.
- * BERNARD J., OSSYPOVSKY B. — *Le traitement chirurgical de la Maladie de Hodgkin*. Sem. Hôp. Paris, 84, 3.503-3.508, 1949.
- GALL E.-A. — *Surgical treatment of malignant lymphomas*. Ann. Surgery, 118, 1.064, 1953.
- * GELIN G. (Oran). — *Exérèses ganglionnaires multiples pour Maladie de Hodgkin*. Société Française d'Hématologie, 20 mai 1954.
- HELLWIG C.-A. — *Malignant lymphoma. The value of radical surgery in selected cases*. Surg. Gyn. Obst. 84, 950-958, 1947.
- HOROWITZ I. — *Radical neck dissection for Hodgkin's disease*. Annals Otol. Rhinol. Laryngology. 62, 248-251, 1953.
- * JOURNOUD R. — *A propos du traitement chirurgical précoce de la Maladie de Hodgkin*. Presse Méd. Paris, 57, 993-994, 1949.
- * RIMBAUD L., SERRE H., BOSC R., CAZAL P. — *Maladie de Hodgkin à forme splénique pure. Splénectomie*. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 11-12, 141-142, 1944. Bibliographie.
- SLAUGHTER et CRAVER L.-F. — *Hodgkin's disease. Five years survival rate. Value of early surgical treatment. Notes on 4 cases of long duration*. Am. J. Roentg. 47, 596, 1942.
- * SYKES M.-B., KARNOFSKY D.-A., MAC NEER G.-P., CRAVER L.-F. — *Splénectomy in far advanced Hodgkin's disease ; Report of five cases*. Blood, 9, 824-836, 1954.
- * WILLIAMS R.-D., ANDREWS N.-C., ZANES R.-P. — *Major Surgery in Hodgkin's disease*. Surg. Gyn. Obst. 93, 636-640, 1951.

3) TRAITEMENT RADIOTHÉRAPIQUE

- * BADOLLE A. — *Résultats éloignés de la Maladie de Hodgkin traitée par la radiothérapie (neuf cas suivis depuis plus de dix ans après le premier traitement)*. Lyon Méd. 189, 381-385, 1953.
- * BAUER R. — *Die Strahlentherapie der Retikulosen unter besonderer Berücksichtigung der Lymphogranulomatose*. Strahlenth. 91, 65-80, 1953.
- BAUER R., HARTWEG H. — *Die Stellung der Strahlentherapie bei der derzeitigen Behandlung der Lymphogranulomatose*. Deutsche Med. Wschr. 78, 1.389-1.391, 1953.
- * BELLIN A. — *Les rayons X dans le traitement des adénopathies cervicales*. Semaine Médicale, Paris, 1.829-1.830, 1953.
- BIANCHI E., SAGGIORO C. — *Sulla Roentgenterapia del linfogranuloma maligno: casistica e risultati*. Minerva Medica, 44, 629-633, 1953.
- * BODEN G. — *Results of the X rays treatment of the reticulosos*. Brit. J. Radiol. 24, 494-498, 1951.
- * COTTENOT P. — *Résultats de la radiothérapie dans la Maladie de Hodgkin*. Bull. Acad. Méd. Paris, 124, 443-446, 1941.
- * DESJARDINS A.-U. — *Salient factors in the treatment of Hodgkin's disease and lymphosarcomas with roentgen rays*. Am. J. Roentg. 54, 707-722, 1945.
- DESJARDINS A.-U. — *Roentgentreatment for Hodgkin's disease and lymphosarcoma of the chest*. Disease of chest, 11, 565-589, 1945.
- DIECKER W. — *Zur Strahlentherapie der Lymphogranulomatose*. Strahlenth. 76, 86, 1946-1947.
- * DUCUING G., MARQUES P., MILETZKY O. — *Radiothérapie totale dans les maladies des organes hématopoïétiques. Modifications sanguines et déductions pratiques*. J. Radiol. 21, 250-257, 1937.
- * FISSENEWERT. — *Leistung und Leistungsgrenzen des Röntgentherapieverfahrens bei den verschiedenen Formen der Lymphogranulomatose*. Strahlenth. 87, 352-381, 1952. Bibliographie.
- * FLOROS A. — *Beobachtungen bei 18 Fällen von Lymphogranulomatose*. Wiener Klinik Wschr. 56, 270-281, 1943.
- * FRIEDMANN L.-J. — *Hodgkin's disease*. Radiology, 33, 354-356, 1939.
- * GARCIGA C.-E. — *Subtelerradiotherapy in Hodgkin's disease*. Rev. Mex. Radiol. 7, 83-92, 1953.
- * GIBERT P. — *Radiothérapie de la lymphogranulomatose maligne. Réflexions sur 155 cas*. J. Radiol. 34, 688-692, 1953.
- * GILBERT R., BABAIANTZ L. — *Notre méthode de roentgentherapie de la lymphogranulomatose (Hodgkin) : Résultats éloignés*. Acta Radiologica, XII, 523-529, 1931.

- * GILBERT R., SLUYS F. — *La radiothérapie de la granulomatose maligne. Rapport au 22^e Congrès Français de Médecine, Paris, 1932* (Masson, éditeur, 75, 137, 1932).
- * GILBERT R. — *Della cura delle leucemie dell' eritemia e della linfogranulomatosa maligno con i raggi roentgen. Radioterapie segmentale e teleroentgentherapie totale. Arch. Radioterapia e biofisica, 5 ; 3^e Congrès de Radiobiologie, Bologne, octobre 1937.*
- * GILBERT R. — *Radiotherapy in Hodgkin's disease (malignant granulomatosis) anatomic and clinical foundations, governing principle. Results. Am. J. Roentg. 41, 198-241, 1939 ; J. Radiol. 22, 577-585, 1938, et Strahlenth. 64, 377-391, 1939.*
- * GILBERT R. — *Résultats éloignés du traitement de la granulomatose maligne par la roentgenthérapie (avec considérations sur 10 grossesses à terme au cours des rémissions). Rev. Méd. Suisse Romande, 64, 602-614, 1944.*
- * GILBERT R. — *A propos de l'article « Therapie und Prognose der Lymphogranulomatose ». Oncologia Bâle, 4, 115-119, 1951.*
- * GILBERT R. — *Lymphogranulome, lymphosarcome, réticulosarcome : Radiothérapie. Radiologica Clinica, Bâle, 20, 313-336, 1951.*
- * GILBERT R. — *Strahlentherapie der Systemerkrankungen der Blutbildenden Gewebe. Lymphogranulomatose. Radiologica Austriaca, 6, 85-98, 1953. Bibliographie.*
- * GIL Y GIL C. — *La radiothérapie profonde associée à l'azoto-ypérite dans le traitement de la lymphogranulomatose maligne. J. Radiol. 31, 111-112, 1950. — Sur le traitement de la Maladie de Hodgkin par la radiothérapie profonde associée à l'azoto-ypérite. J. Radiol. 31, 437, 1950.*
- * GIRAUD M. (Lyon). — *La radiothérapie de la Maladie de Hodgkin. J. Radiol. 30, 574-578, 1949.*
- * GROS Ch.-M., SPEEG P., WAECKEL C.-H. — *La roentgenthérapie dans les lymphogranulomatoses malignes ; ses indications et son application. J. Radiol. 35, 133, 1954.*
- * HAMANN A. — *External irradiation with X rays and radium in the treatment of human leukemias, lymphomas and allied disorders of the hematopoietic system. Radiology, 50, 378, 1948.*
- * HAUBRICH R. — *Zur Strahlentherapie und Prognose der Lymphogranulomatose. Strahlenth. 88, 102-116, 1952.*
- * HERVÉ A. — *La radiothérapie de la lymphogranulomatose maligne. Acta Clinica Belgica, 3, 397-418, 1948.*
- * HILTON G. — *Some observations on the reticuloses and their treatment by X rays. Brit. J. Radiol. 24, 491-494, 1951.*
- HOHL K., SARASIN P., BESSLER W. — *Therapie und Prognose der Lymphogranulomatose. Zürcher Erfahrungen von 1922-1950. Oncologia, Bâle, 4, 8-20, 1951.*

- HUMBERT R. — *Maladie de Hodgkin traitée par la radiothérapie. Evolution.* Thèse Nancy, 1946-1947.
- * HYNES F.-J., FRELICK R.-W. — *Roentgentherapy of malignant lymphoma with special references to segmental radiationtherapy; results 1935-1945.* Am. J. Roentg. 70, 247-257, 1953.
- JACOX H.-W., PEIRCE C.-B., HILDRETH R. C. — *Roentgenologic consideration of lymphoblastoma, II, Roentgentherapy of Hodgkin's disease.* Am. J. Roentg. 36, 165, 1936.
- KALBITZER H.-W. — *Beitrage zur Röntgenbehandlung der Lymphogranulomatose.* Med. Klin. 48, 1.626-1.631, 1953.
- KAPLAN I.-I., ALLEN L. — *Hodgkin's disease. A review of 242 cases treated in the Bellevue Hospital.* Radiationtherapy Department. Int. Rec. Med. Washington, 165, 11-17, 1952.
- * LEHMANN P. — *Les radiolésions pulmonaires secondaires aux traitements des localisations thoraciques de la Maladie de Hodgkin.* Le Sang, Paris, 23, 700-704, 1952.
- * LEHMANN P. — *L'avenir des Hodgkiniens irradiés à doses massives.* J. Radiol. 34, 702-708, 1953.
- * LEVITT X.-W. — *Treatment of reticulosos by X rays.* Brit. J. Radiol. 24, 485-490, 1951.
- * LINKE A., ULMER W. — *Comparaison clinique de la lymphogranulomatose maligne et des leucémies traitées par les rayons X et chimiquement.* Deutsche Arch. Klin. Med. 200, 264-282, 1953.
- * LUDIN M. — *Ueber Lymphogranulomatose (Diagnose und Therapie).* Strahlenth. 74, 367-381, 1944.
- * MAISSA P.-A., LESENDE M. — *Roentgentherapy of the lymphoblastomas, lymphosarcomas, Hodgkin's disease, leukemias.* Rev. Mex. Radiol. 7, 75-81, 1953.
- * MARCHAL G., MALLET L. — *Sur le traitement de la Maladie de Hodgkin par les irradiations généralisées (téléroentgenthérapie totale).* Le Sang, Paris, 7, 748-754, 1933.
- MARCHAL G., MALLET L. — *La téléroentgenthérapie totale dans les maladies du sang et les organes hématopoiétiques.* Arch. Electr. Méd. 43, 209, 1935.
- MARCHAL G., MALLET L., BRETON P., LE LOC'H H. — *La téléradiothérapie totale dans le traitement de la Maladie de Hodgkin.* Méd. Chir. Prat. 357-362, 1939.
- * MARCHAL G., MALLET L., LE LOC'H H. — *La téléroentgenthérapie totale dans le traitement de la Maladie de Hodgkin.* Le Sang, Paris, 13, 897-902, 1939.
- * MERNER T.-B., STENSTROM K.-W. — *Irradiationtherapy in Hodgkin's disease.* Radiology, 48, 355-368, 1947.

- * MOLINARI J.-L., LEMOS, IBANEZ A. — *Roentgenterapia de las lesiones oseas de la granulomatosis maligna de Hodgkin*. Radiologia Buenos-Aires, 6, 1-3, 1943.
- * MONTANO G., GARCIA SAINZ M. — *Roentgentherapy of lymphoblastomas. Study of 185 cases*. Rev. Mex. Radiol. 7, 93-102, 1953.
- * MULLER H. — *Zur Röntgenbestrahlung der Lymphogranulomatose*. Strahlenth. 80, 225-230, 1949.
- * NEERACHER O. — *Roentgentherapie de la lymphogranulomatose maligne*. Radiologica Clinica, 16, 123, 1947.
- * NICE Ch.-M., STENSTROM K.-W. — *Irradiation in Hodgkin's disease*. Radiology, 62, 641-653, 1954. Bibliographie.
- * PAPATHANASSOPOULOS E.-A. — *Die Strahlenbehandlung der Lymphogranulomatose und die Beeinflussung des Blutbildes*. Strahlenth. 70, 280-314, 1941.
- * PETERS V. (Mme). — *A study of survival in Hodgkin's disease treated radiologically*. Am. J. Roentg. 63, 299-311, 1950.
- * PONTIUS P., PIANTE. — *Sur la radiosensibilité et la thérapeutique des formes médiastinales et pleurales de la granulomatose maligne*. Arch. Electr. Méd. 44, 410, 1936.
- * QUISEFIT M. — *Contribution à l'étude du traitement radiothérapique des formes médiastinales et pleurales de la granulomatose maligne*. Thèse Lyon, 1937.
- * SCHRÖDER W. — *Dosierungsfrei bei der Strahlenbehandlung der Lymphogranulomatose*. Strahlenth. 70, 632-645, 1941.
- SCHWARZ G. — *Ueber Röntgenbehandlung Lymphogranulomkranker*. Wien. Arch. Med. 27, 353, 1935.
- * SLUYS F. — *La Roentgentherapie totale de la lymphogranulomatose maligne (polyadénie à cellules de Sternberg)*. Scalpel, 83, 733-740, 1930.
- TESCHENDORF W. — *Zur Strahlenbehandlung der Lymphogranuloms*. Deutsche Med. Wschr. 73, 164-166, 1948.
- * TOD M.-C. (Mlle). — *The reticulose and lymphoreticular sarcomas from the radiotherapist's point of view*. Edimburgh, Med. J. 59, 457-477, 1952.
- * VOGT A. — *19 Jahre Röntgenbehandlung der Lymphogranulomatose an der medizinischen Universitäts-Klinik Tübingen*. Strahlenth. 74, 307-330, 1944.
- * WEISER. — *Die Frühbehandlung der Lymphogranulomatose*. Beiträge Klin. Chir. 174, 559-584, 1943.

4) TRAITEMENT PAR LES SUBSTANCES RADIOACTIVES

- * BOUVET R. — *Etude statistique de 100 cas de leucémie myéloïde et de leur traitement radiothérapique. Premiers résultats du traitement par le radiophosphore.* Thèse Lyon, 1955.
- * CROIZAT P., BERGER M., CREYSSSEL R. — *Résultats du traitement des diverses hémopathies par le phosphore radioactif.* J. Méd. Lyon, 32, 919-930, 1951.
- * DESMERGER A. — *Contribution à l'étude du traitement de la lymphogranulomatose maligne par le radium.* Thèse Paris, 1939.
- HAHN P.-F., SHEPPARD C.-W. — *Selective radiations obtained by the intraveinuous administration of colloidal radioactive Isotopes in diseases of the lymphoid system.* South Med. J. 39, 558-562, 1946.
- * HEILMEYER L. — *Radioisotopen-Behandlung bei Blutkrankheiten.* Strahlenth. 91, 80-92, 1953.
- * HERVÉ A. — *Radiophosphore et Maladie de Hodgkin.* Revue Méd. de Liège, 4, 202-206, 1949.
- * HOSTER H.-A., DOAN C.-A. — *Studies in Hodgkin's syndrom IV: the therapeutic use of radioactive phosphorus.* J. Lab. Clin. Med. 30, 678-683, 1945.
- * HUGUENIN R., SARACINO R., GUELFJ J. — *Utilisation du P 32 dans quelques cas de Maladie de Hodgkin (5 cas).* Bull. Cancer Paris, 38, 414-420, 1951.
- * LAVEDAN J., REVERDY J. — *Lymphogranulomatose maligne. Contributions cliniques et télécuriethérapiques.* Paris Médical, 30, 104-115, 1940.
- * MALLET L. — *Emploi de l'arsenic 76, isotope radioactif, dans le traitement de certaines affections malignes cutanées.* J. Radiol. 32, 506-507, 1951.
- * MARCHAL G. — *Le radiophosphore et l'arsenic radioactif dans le traitement des hémopathies malignes.* Rev. Praticien Paris, 2, 1.593-1.601, 1952. (Bibliographie).
- * MARCHAL G., MALLET L., DUHAMEL G. — *L'arsenic radioactif dans le traitement de la Maladie de Hodgkin et du mycosis fongoïde.* Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 67, 1.354-1.358, 1951. - Acta Hématologica, 1, 27-38, 1952.
- NICOLOV N. — *Radiumbehandlung der Lymphogranulomatose.* Wien. Med. Wschr. 102, 1.000-1.003, 1952.
- * REVERDY J., DESMERGERS A. — *Résultats du traitement de la Lymphogranulomatose maligne par la télécuriethérapie.* J. Radiol. 23, 444-449, 1939-1940.
- * ROUQUES L. — *Le radiophosphore en thérapeutique.* Presse Méd. Paris, 56, 151-152, 1948 (Bibliographie).

- * SAYAGO C. — *Radiumtherapy in Hodgkin's disease. Report of a case.* Am. J. Roentg. 42, 888-889, 1939.

5) TRAITEMENT MÉDICAL

a) Moutarde à l'azote, chloronaphtylamine

- * ACKERMANN G., MARQUIAUD B. (Mlle). — *La place des moutardes azotées dans le traitement des hémopathies et néoplasies malignes.* Soc. Sc. Méd. Clermont-Ferrand, 8 juin 1950.
- * ALDER A. — *Erfabrungen bei der Behandlung von Lymphogranulom und Leukemie mit Senfgazverbindungen.* Schweiz. Med. Wschr. 78, 728-732, 1948.
- * ALEKSANDROWITZ J. — *Essai d'éclaircissement du mécanisme d'action de l'ypérite nitrique et nouvelles possibilités de son application médicale.* Le Sang, Paris, 2, 94-96, 1948.
- * ALEKSANDROWITZ J. — *Valeur thérapeutique de la bi-chloro-bi-éthylométhylamine à la lumière d'une année d'observation.* Le Sang, Paris, 19, 388-402, 1948.
- * ALPERT L.-K., GREESPAN E.-M., PETERSON S.-S. — *The use of nitrogen mustard in the treatment of lymphomata.* Ann. Int. Med. 32, 393-432, 1950.
- * ANDREONI O., PISANI G. — *Studio del comportamento clinico e delle modificazioni morfologiche e chimiche ematomidollari di alcune affezioni neoplastiche in seguito alla somministrazione de metil-bis β cloretyl amino cloridrata.* Arch. Sc. Med. 90, 283-302, 1950.
- BACQ Z.-M., FIRKET J., HERVÉ A. — *Les dérivés de l'ypérite en thérapeutique.* Bull. Acad. Méd. Belge, 12, 295-338, 1948.
- * BASERGA et MARINONE G. — *Analyse de l'action des moutardes à l'azote sur l'hématopoïèse.* Le Sang, Paris, 6, 381-389, 1948.
- BICHEL J. — *Chimiothérapie de la leucémie, de la Maladie de Hodgkin et d'affections du même genre.* Acta Radiol. 6, 49-63, 1948.
- * BOCK H.-E. — *Chemotherapie bei bösartigen Erkrankungen des haematopoëtischen Systems.* Strahlenth. 84, 77-94, 1951.
- * BOCK H.-E. — *Klinik und interne Therapie der Reticulosen unter besonderer Berücksichtigung der Lymphogranulomatose.* Strahlenth. 91, 46-64, 1953.
- * BOLAND J. — *Clinical experiences with nitrogen mustard in Hodgkin's disease.* Brit. J. Radiol. 24, 513-515, 1951.
- BOLINELLI R. et R., DENARD, SERENA. — *Une série de Maladies de Hodgkin traitées par le gaz moutarde.* Toulouse Méd. 53, 401-414, 1952.
- BORSETTO L., FAZZI P.-L. — *Considérations sur quelques cas de lymphogranulomes malins traités par le chlorhydrate de méthyl bis β chloréthyl amine.* Minerva Medica, 2, 286, 1949.

- * CHEVALLIER P., LAMOTTE P., BRION S., SABOURAUD. — *Quelques maladies de sang traitées par le gaz moutarde*. Le Sang, Paris, 19, 97, 1948.
- * CHEVALLIER P., BILSKI-PASQUIER G., CHRISTOL D., BOIRON M. — *Sur le traitement de la Maladie de Hodgkin par la moutarde à l'azote*. Sem. Hôp. Paris, 30, 774-777, 1954.
- * CHRISTOL D., BILSKI-PASQUIER G., BOIRON M. — *Considérations sur l'emploi de la moutarde azotée dans la thérapeutique de la Maladie de Hodgkin et de quelques autres adénopathies*. Rapport au 1^{er} Congrès des Transfusions de France et des Pays de Langue Française, Alger, 5^e séance, avril 1953.
- * CRAVER L.-F. — *The clinical use of nitrogen mustard*. Radiology, 50, 486, 1948.
- * CROIZAT P., PAPILLON J., PINET F. — *Rôle de la moutarde à l'azote dans le traitement de la lymphogranulomatose maligne*. J. Radiol. 34, 83-84, 1953. - J. Méd. Lyon, 923-926, 1952.
- * DAMESHEK W., WEISFUSE L., STEIN P. — *Nitrogen mustard therapy in Hodgkin's disease. Analysis of Fifty consecutive cases*. Blood, 4, 338-379, 1949 (Bibliographie).
- DAVIS L. — *Effets hématologiques du traitement par la moutarde à l'azote, références particulières à la cytologie de la moëlle sternale*. Glasgow Med. J. 31, 93-114, 1950.
- DESAIVE P., CLOSON J., LAVIGNE J. — *Le traitement de la lymphogranulomatose maligne par des injections intra-artérielles d'ypérite à l'azote et de chloramphénicol*. Rev. Méd. Liège, 9, 112-120, 1954.
- * DEUSHLE K.-W., WIGGINS W.-S. — *The use of nitrogen mustard in the management of two pregnant lympho patients*. Blood, 8, 576-579, 1953.
- DUSTIN P. Jr. — *The action of mitotic poisons on normal and pathological blood cell formation*. Rapport au 2^e Congrès de la Société Européenne d'Hématologie, Montreux, septembre 1949. Le Sang, Paris, 21, 297-330, 1950. Bibliographie.
- * EYMIN C. (Mlle). — *Connaissances actuelles sur l'action de la moutarde à l'azote et son application dans le traitement du cancer de l'œsophage*. Thèse Lyon, 1952.
- * FAURE L., ALEONARD J., PEYRUSSE P. — *Maladie de Hodgkin. Occlusion intestinale par tumeur rectale. Rétrocession par l'ypérite azotée*. Soc. Méd. Chir. Bordeaux, 21 avril 1950.
- * GALTON D.-A.-G. — *Aromatic nitrogen mustard in the reticuloses, with special references to R. 48 (di-2 chloroethyl- β naphthyl amine)*. Brit. J. Radiol. 24, 511-513, 1951.
- GARDIKAS C., WILKINSON J.-F. — *Trial of β naphthyl di 2 chloroethyl amine in leukemia, Hodgkin's disease and allied disorders*. Lancet, 1, 6.647, 137-139, 1951.
- * GELLHORN A., COLLINS V.-P. — *A quantitative evaluation of the contribution of nitrogen mustard to the therapeutic management of Hodgkin's disease*. Ann. Int. Med. 35, 1.250-1.259, 1951.

- GILMAN A., PHILIPS F. — *The biological actions and therapeutic applications of the β chloroethyl amine and sulfides*. Science, 103, 409-412, 1946.
- * GOLDMAN R., EGERBERG R.-O., WARE E.-R. — *Clinical experience with nitrogen mustard therapy*. Arch. Int. Med. Chicago, 82, 125, 1948.
- GOODMAN L.-S., WINTROBE M.-M., DAMESHEK M.-O., GOODMAN M.-S., GILMAN A. — *Nitrogen mustard therapy*. J.A.M.A., 132, 119, 1946.
- * GROEN J., GODFRIED E.-G., KROMSIGT G.-K.-L., REIGEL J.-H., TILLIMA S. — *Behandling van lymphogranuloma malignum en verwante toestanden met methyl-bis chloraethylamine (nitrogen mustards)*. Ned. Tijdschr. Gen. Amsterdam, 93, 2.681-2.688, 1949.
- * HEILMEYER L. — *Therapie mit cytostatischen Stoffen*. Klin. Wschr. 26, 97-101, 1948.
- * HEILMEYER L. — *Therapie mit cytostatischen Stoffen, Wirkungsprinzip, Leistungen und Grenzen*. Strahlenth. 86, 411-421, 1952.
- * HOCHMAN M., ICKOWICZ. — *Treatment of the resistant stages of Hodgkin's disease and lymphoblastic diseases*. Brit. J. Radiol. 27, 467-468, 1954.
- * HUGUENIN R., TRUHAUT T., SARACINO R. — *Etude sur la chimiothérapie du cancer. Action des ypérites et de leurs dérivés sur les néoplasies des tissus de système et des épithéliomas*. Sem. Hôp. Paris, 25, 3.005-3.012, 1949.
- * INGRASSIA G., VASILE B. — *La terapia azoipritica del granuloma maligno, delle leucemie e delle neoplasie*. Haematologica, Pavia, 35, 907-953, 1951.
- INTROZZI P., MARINONE G. — *La posizione dei trattamenti chimici citostatici nella terapia delle emopatie produttive maligne croniche*. Haematologica, Pavie, 37, 1.195-1.274, 1953.
- * INTROZZI P., NINNI M. — *La chloronaftilamina nel trattamento del linfogranuloma maligno e delle leucemie croniche*. Haematologica, Pavie, 34, 925-963, 1950.
- * IVERSEN K., KJERULF, JENSEN K. — *Sur le traitement de la lymphogranulomatose maligne, de la polycythémie vraie et de la myélomatose par l'ypérite azotée*. Acta Clinica Belgica, 3, 138-150, 1948.
- * JACOBSON L.-O., SPURR et collab. — *Nitrogen mustard therapy. Studies on the effects of methyl-bis (β chlorethyl) amine hydrochloride on neoplastic disease and allied disorders of the hemopoietic system*. J.A.M.A. 132, 263-271, 1946.
- * JUSTIN-BESANÇON L., LAMOTTE-BARILLON S., POLONOVSKI Cl. — *Essai de traitement des maladies malignes du système hémopoïétique par les analogues de l'ypérite*. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 63, 1.031-1.033, 1947.
- * JUSTIN-BESANÇON L., LAMOTTE-BARILLON S., POLONOVSKI Cl. — *Introduction à l'étude des analogues de l'ypérite (substances dites moutarde à l'azote ou au soufre)*. Sem. Hôp. Paris, 47, 1.511-1.517, 1948.

- * JUSTIN-BESANÇON L., LAMOTTE-BARILLON S., POLONOVSKI Cl. — *Etude critique des résultats cliniques obtenus lors du traitement de 40 cas d'hémopathies malignes par la moutarde à l'azote*. Sem. Hôp. Paris, 47, 1.518-1.526, 1948. — *Premiers résultats des recherches biologiques effectuées au cours de l'étude thérapeutique des analogues de l'ypérite*. Sem. Hôp. Paris, 47, 1.527-1.531, 1948. — *Tolérance clinique des analogues de l'ypérite (moutarde à l'azote)*. Etude basée sur 40 observations. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 64, 569-576, 1948.
- * JUSTIN-BESANÇON L., LAMOTTE-BARILLON S., POLONOVSKI Cl. — *Indications cliniques du traitement par les analogues de l'ypérite. Résultats qu'on peut en attendre (étude basée sur 40 observations)*. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 64, 576, 1948. — *Les dérivés azotés de l'ypérite dans la Maladie de Hodgkin (d'après 50 observations)*. Mem. Acad. Méd., 15 février 1949.
- * JUSTIN-BESANÇON L., LAMOTTE-BARILLON S., POLONOVSKI Cl., BESTAUX. — *Recherches sur les dérivés azotés de l'ypérite dans le traitement de la Maladie de Hodgkin et d'affections voisines*. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 65, 29-34, 1949.
- KARNOFSKY D.-A. et collab. — *Nitrogen mustard and application in neoplastic disease*. N. Y. State J. Med. 47, 992, 1947. — *Nitrogen mustards in the treatment of neoplastic disease*. Adv. Int. Med. 4, 1-75, 1950.
- * KIELER J. — *Nitrogen mustard therapy in Hodgkin's disease, lymphoreticulosarcomatosis and lymphatic leukaemia*. Acta Radiol. 36, 461-468, 1951.
- * KOHLER H. (Erfurt). — *Sur l'expérimentation et les résultats de l'emploi des substances anti-mitotiques dans les tumeurs malignes*. Zent. Bl. Chir. 77, 865-874, 1952.
- * LEIBETSEDER F., RABL I. — *Erfahrungen mit N-los (Nitrogen mustard)*. Klin. Med. (Wien), 6, 521-526, 1951.
- * LOVISETTO P. — *La thérapeutique par la moutarde à l'azote dans quelques cas de lymphogranulomatose maligne*. Minerva Medica, 2, 279-283, 1949.
- * MALLET L., MARCHAL G., BRETON R. — *Notre expérience du traitement de la Maladie de Hodgkin par le di-méthyl-chloro-éthylamine (nitrogen mustard)*. Le Sang, Paris, 19, 564-570, 1948, et Paris Médical, 38, 299-301, 1948.
- * MARINONE G. — *L'action de la 2-β chloroéthylamine chlorhydrique sur le sang et les organes hématopoïétiques. Etude morphologique et morphogénétique*. Le Sang, Paris, 8, 497-517, 1949.
- * MARINONE G. — *La chimiothérapie des hémopathies malignes à l'aide des substances mito-inhibitrices*. Rev. Hématologie, Paris, 8, 438-462, 1953.
- * MATTHEWS W.-B. — *A trial of β naphthyl di 2 chloroethylamine in leukaemia, Hodgkin's disease and allied disorders*. Lancet, 1, 6.611, 896-899, 1950.

- * MERCK R. — *Le traitement par le gaz moutarde nitré dans la lymphogranulomatose maligne*. Med. Klin. 43, 629, 1948.
- * NABARRO J. — *Nitrogen mustard therapy with special reference to Hodgkin's disease*. Brit. Med. J. 4, 628, 622-625, 1949.
- * NABARRO J. — *Nitrogen mustard therapy in the reticuloses*. Brit. J. Radiol. 24, 507-510, 1951.
- OSBORN J., HOOK-POCHIERER. — *Nitrogen mustard therapy*. J.A.M.A. 165, 1.123, 1947.
- * PIERI, BADETTI, CARCASSONNE Y. — *Sur trois cas de Hodgkin traités favorablement par la moutarde à l'azote*. Bull. Méd. Bouches-du-Rhône, 28 février 1950.
- PIETRO S. (DI), GIACOMELLI V. — *Orientamenti sulla terapia del linfogramuloma maligno de Hodgkin. Contributo personale sull'azione dei derivati metil e naftil dell'ipriti azotata*. Gaz. Med. Ital. 110, 25-39, 1951.
- * PIETRO S. (DI), GIACOMELLI V. — *Le iprite azotata e la chemoterapia dei tumori maligni. Basi teoriche e applicazonni cliniche. XIV: il valore dell'ipriti azotata (N.H.2) nella terapia de linfogranuloma maligno*. Tumori, suppl. 40, 58-66, 1954.
- * PLAUCHU M., BUSSY L. — *Les dérivés azotés de l'ypérite en thérapeutique*. J. Med. Lyon, 822, 297-317, 1954. *Bibliographie*.
- * PLUYGERS E. (Louvain). — *La nitro-ypérite. Propriétés biologiques. Applications cliniques. Exposé de 27 cas personnels*. Revue de la Littérature. J. Belge Radiol. 1, XXXII, 36-73, 1949.
- * RAMIOUL H. — *Contribution à l'étude d'un nouveau dérivé de l'ypérite à administration orale et intra-musculaire: le bis (2-chloréthyl) β naphthylamine dans les maladies cancéreuses*. Acta Clinica Belgica, 9, 401-463, 1954. *Bibliographie*.
- RHOADS C.-P. — *Nitrogen mustard in the treatment of neoplastic disease*. J.A.M.A. 131, 636, 1946.
- * ROSWIT B., KAPLAN G. — *Role of nitrogen mustard (H N₂) as a systematic adjunct to the radiationtherapy of certain malignant disease*. Am. J. Roentg. 61, 626-636, 1949.
- SHERRY M. — *Nitrogen mustard in the treatment of Hodgkin's disease and lymphosarcoma*. South. Med. J. (Birmingham), 41, 118-129, 1948.
- * SHULIENBERGER C.-C., WATKINS C.-H., KIERLAND R.-R. — *Experiences with nitrogen mustard therapy*. J.A.M.A. 139, 773, 1949.
- * SCHULTEN H. — *Systematik, Klinik und interne Therapie der Blutkrankheiten*. Strahlenth. 91, 35-41, 1953.
- SPIGLIATI P. — *I composti naftilaminici nella terapia di alcune gravi emolinfotapie. Ulteriore contributo clinico*. Minerva Medica, 41, 490-497, 1950.
- SPIGLIATI P. — *β naphthyl di 2 chlarethylamine*. Lancet, 20, 112, 1951.

- SPURR C.-L., SMITH T.-R., BLOCK M., JACOBSON L.-O. — *The role of nitrogen mustard therapy in the treatment of lymphomas and leukemias*. Am. J. Med. 8, 710-723, 1950.
- * STORTI E. (Pavie). — *Recherches cliniques et expérimentales sur la moutarde à l'azote*. Le Sang, Paris, 21, 340-345, 1950.
- * STORTI E. — *La terapia di linfogranuloma maligno e delle leucosi croniche con cloretilnaftilamine*. Radioterapia Fis. Bologna, 7, 156-170, 1950.
- * STORTI E., ALLEGRI A., MOCCHI N. — *La terapia del linfogranuloma maligno con bis β cloretilmetilamina cloridrato*. Contributo clinico-ematologico. Haematologica, 1948, et Minerva Medica, 2, 285, 1949.
- * SULLIVAN R.-D., JONES Jr. R., SCHNABEL T.-G., MAC C. SHOREY J. — *The treatment of human cancer with intra-arterial nitrogen mustard (methyl bis 2 clorethylamine hydrochloryd) utilising a simplified catheter technic*. Cancer, 6, 121-134, 1953.
- THOMAS A.-P., COLLUMBINE. — *Nitrogen mustards in Hodgkin's disease*. Lancet, 252, 6.461, 899-901, 1947.
- * TSEVRENIS H., THUILLIEZ A.-C., FOUSSIER B. — *18 cas d'hémopathies malignes traités par la moutarde à l'azote*. Presse Méd. Paris, 58, 18-20, 1950.
- * TUCKER Jr. H.-St.-G., KAY W.-R. — *Nitrogen mustard treatments of Hodgkin's disease*. Virg. Med. Mon. 76, 502-510, 1949.
- * VIDEBÆK A.-A., KAAE S. — *β naphthyl di chloroethylamine in the treatment of malignant diseases, particularly Hodgkin's disease*. Acta Med. Scandinavica, 149, 361-368, 1954.
- * WILKINSON J.-F., FLETCHER F. — *Effect of β chlorethylamine hydrochloryd in leukaemia, Hodgkin's disease and polycythemia vera*. Lancet, 11, 540-545, 1947.
- WINTROBE M.-M., HUGULEY Ch.-M., MAC LENNAN M.-T., DE CARVALHO L.-P. — *Nitrogen mustard as a therapeutic agent for Hodgkin's disease, lymphosarcoma and leukaemia*. Ann. Int. Med. 27, 529, 1947.
- * WINTROBE M.-M., HUGULEY Ch.-M. — *Nitrogen mustards therapy for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, the leukaemia and other disorders*. Cancer, 1, 357-382, 1948.
- WINTROBE M.-M., CARTWRIGHT G., FESSAS P., HAUT A., ALTMANN S.-J. — *La chimiothérapie des leucémies, de la Maladie de Hodgkin et des affections voisines*. Ann. Int. Med. 41, 447-464, 1954.
- WISNIEWSKI B. — *Quelques remarques sur le traitement de la lymphogranulomatose maligne par l'ypérite azotée*. Polski Tyg. Lak. (Varsovie), 7, 752-758, 1952.
- ZANES R.-P., DOAN C.-A., HOSTER H.-A. — *Etudes sur la Maladie de Hodgkin. VII: Thérapeutique par le gaz moutarde*. J. Lab. Clin. Méd. (Saint-Louis), 38, 1.002-1.018, 1948.

b) Triéthylènemélatmine, T.E.P.A.

- * BAYRD E.-D., STICKNEY J.-M., HALL B.-E., WATKINS C.-H. — *Clinical observations on the use of triethylenemelamine*. Cancer, 5, 336-343, 1952.
- * BERNARD J., DELTOUR G. — *Les nouveaux traitements des leucoses*. Sem. Hôp. Paris, 29, 3.430-3.435, 1953.
- BURTNER O.-W., JENSEN L.-C., RUMBALL J.-M. — *Triethylenemelamine in the treatment of lymphomas and other neoplastic diseases*. Ann. Int. Med. 38, 1.222-1.224, 1953.
- * FARBER S., APPLETON R., DOWNING V., HEAL F., KING J., TOCH R. — *Clinical studies on the carcinolytic action of triethylene phosphoramide*. Cancer, 6, 135-141, 1953.
- GELLHORN A., KIEGERMANN M.-M., JAFFE I. — *Le triéthylènemélatmine dans la chimiothérapie du cancer*. Am. J. Med. 13, 428, 1952.
- * HANSEN P.-B., BICHEL J. — *Triéthylènemélatmine treatment of Hodgkin's disease and other malignant diseases*. Nordisk Med. Stockholm, 47, 58-61, et Acta Radiologica, 36, 469-476, 1951.
- * HANSEN P.-B., BICHEL J. — *La terapeutica por la triethylenemelamina en la enfermedad de Hodgkin y otras afecciones malignas*. Folia Clin. Int. Barcelone, 1, 520-533, 1951.
- HEIDE-WESSEL C. (VAN DER), GROEN J. — *Behandling van lymphogranuloma malignum en verwante toestanden met triathylenemelamine per os*. Ned. Tijdschr. Gen. Amsterdam, 4, 3.169-2.175, 1951.
- HOEHNER E., HEINEM W., SCHMIDT H. — *Action du T.E.M. (triéthylène-mélatmine) sur les leucémies chroniques, la lymphogranulomatose maligne, le lymphosarcome*. Med. Klin. Munich. 49, 853-856, 1954.
- KARNOFSKY D.-A. et collab. — *Triethylenemelamine in the treatment of neoplastic disease*. Arch. Int. Med. 87, 477-516, 1951.
- KARNOFSKY D.-A., BURCHENAL J., BERNSTEIN J., SOUTHAM C.-M. — *The oral use of triethylenemelamine; a compound with nitrogen mustard like activity*. Acta Unio Intern. Cancrum, 9, 97-100, 1953.
- KRAVITZ S.-C., DIAMOND H.-D., CRAVER L.-F. — *The clinical use of T.E.M. Blood*, 7, 729-732, 1952.
- LENTI G., GAVOSTO F. — *Risultati pratici con l'uso del T.E.M. nelle affezioni neoplastiche in nel linfogranuloma maligno*. Giorn. Ital. Chemioter. 1, 101-102, 1954.
- * LINKE A., LASCH H.-G. — *Ueber die Behandlung von Hämoblastosen mit triathylenmelamin (T.E.M.)*. Deutsche Med. Wschr. 78, 911-915, 1953.
- * MEYER L.-M. et collab. — *Treatment of lymphomatous diseases with triethylenemelamine*. Acta Med. Scandinavica. Supplementum, 272. Bibliographie.

- * PATERSON E., KUNKLER P.-B., WALPOLE A.-L. — *Triethylenemelamine in human malignant disease (results with oral administration of enteric coated tablets)*. Brit. Med. J. 1, 4,801, 59-64, 1953.
- * PAVLOVSKY A., VILASECA G.-C. — *Le T.E.M. (triéthylènemélamine) dans le traitement de quelques hémopathies*. Le Sang, Paris, 24, 578-591, 1953.
- * PLICHET A. — *Le triéthylènemélamine dans le traitement des néoplasmes*. Presse Méd. Paris, 59, 766, 1951.
- * PRIBILLA W. — *Klinische Erfahrungen mit Triäthylenmelamin (T.E.M.)*. Deutsche Med. Wschr. 78, 95-98, 1953.
- RHOADS C.-P., KARNOFSKY D.-A., BURCHENAL J.-H., CRAVER L.-F. — *Triethylenemelamine in the treatment of Hodgkin's disease and allied neoplasms*. Tr. Ass. Am. Physicians, 63, 136-146, 1950.
- * ROTTINO A. — *T.E.M. in the treatment of Hodgkin's disease and other lymphomas*. N. Y. State J. Med. 52, 346-348, 1952.
- * RUNDLES R.-W., BARTON W.-B. — *T.E.M. in the treatment of neoplastic diseases*. Blood, 7, 483-507, 1952.
- * SILVERBERG J.-H., DAMESHEK W. — *Use of triethylenemelamine in treatment of leukaemia and leukosarcoma*. J.A.M.A. 148, 1.015-1.021, 1952.
- * SYKES M.-P., KARNOFSKY D.-A., PHILIPS F.-S., BURCHENAL J.-H. — *Clinical studies of triethylenephosphoramide and diethylenephosphoramide, compounds with nitrogen mustard, like activity*. Cancer, 6, 142-148, 1953.
- WALSH J.-R., PRATT P., GRAHAM W.-E., ZIMMERMANN H.-J. — *Traitement de la leucémie et des lymphomatomes par le triéthylènemélamine*. Acta Haematologica, 11, 329-338, 1954.
- WRIGHT L.-T., PRIGOT A., WEINTRAUBE S. — *Remissions caused by triethylenemelamine in certain neoplastic diseases*.

c) Actinomycine

- * BERTRAND-FONTAINE (Mme), MALLARMÉ J., SCHNEIDER J., DEBRAY J. — *Essais de traitement de la Maladie de Hodgkin par l'Actinomycine*. Presse Méd. Paris, 62, 737-738, 1954.
- * CROIZAT P. — *Essais thérapeutiques concernant l'Actinomycine C*. Presse Méd. Paris, 62, 738-739, 1954.
- * DEBRAY J. — *L'Actinomycine dans les adénopathies malignes*. Sem. Hôp. Paris, 30, 3.315-3.316, 1954.
- * GERNEZ-RIEUX Ch., GOUEMAND M. — *Premiers résultats de l'emploi de l'Actinomycine en thérapeutique*. Presse Méd. Paris, 62, 739-740, 1954.
- * HACKMANN Chr. — *H.B.F. 386 (Actinomycin C.), ein cytostatisch wirksamer Naturstoff*. Strahlenth. 90, 296-300, 1953.

- * HUGUENIN R., TRUHAUT R., BOURDIN J.-S. — *Expérimentation de l'Actinomycine*. Presse Méd. Paris, 62, 740-741, 1954.
- JANBON M. — *Premiers résultats de l'application de l'Actinomycine C. en thérapeutique*. Presse Méd. Paris, 62, 741, 1954.
- JOHNE H.-O., KROHER A. — *Au sujet du traitement de la lymphogranulomatoose maligne (Hodgkin-Sternberg) par l'Actinomycine C.* Dermatologica, Bâle, 109, 286-294, 1954.
- * LACOSTE G. — *Contribution à l'étude du traitement des adénopathies malignes par l'Actinomycine C. (à propos de 44 cas)*. Thèse Lyon, 1955.
- MARTIN H. — *Erfabrungen bei der Behandlung der Lymphogranulomatose mit Actinomycin C. (Sanamycin)*. Klin. Wschr, 32, 518-522, 1954.
- * MARTIN R., MUNIER J.-P. — *Premiers résultats de 12 maladies de Hodgkin traitées par l'Actinomycine C.* Presse Méd. Paris, 62, 741-742, 1954.
- * OLMER J. — *Essais de traitement de certaines hémopathies malignes par l'Actinomycine C.* Presse Méd. Paris, 62, 742-743, 1954.
- * RAVINA A. — *L'Actinomycine C. et son action anti-tumorale*. Presse Méd. Paris, 61, 1.270-1.272, 1953 (Bibliographie). — *Quelques caractéristiques des diverses actinomycines et de la substance anti-tumorale 289*. Presse Méd. Paris, 62, 578, 1954.
- RAVINA A., PESTEL R. — *Premiers résultats du traitement de la maladie de Hodgkin et des tumeurs malignes par l'Actinomycine C.* Presse Méd. Paris, 62, 743-745, 1954.
- * SCHULTE G. — *Weitere Erfabrungen mit Sanamycin bei der Behandlung der Lymphogranulomatose*. Strahlenth. 94, 491-496, 1954.
- * SCHULTE G., LINGS H. — *Erfabrungen mit neuen Zytostatischen Mitteln bei Leukosen und Lymphogranulomatose und die Abgrenzung ihrer Wirkungen gegen Röntgentherapie*. Strahlenth. 90, 301-306, 1953.

d) Hormonothérapie : Cortisone, A.C.T.H.

- * BERNARD J., DELTOUR G., VELEZ E., LECOMTE DE FLORIS R. — *Contribution à l'étude de la corticosurrénale au cours des hémopathies malignes*. Sem. Hôp. Paris, 29, 3.426-3.430, 1953.
- * COSTE F., MALLARMÉ J., BOUREL M. — *La place de la corticothérapie (A.C.T.H. et Cortisone) dans le traitement des hémopathies*. Annales de Médecine, 54, 377-430, 1953.
- DAMESHEK W. — *L'A.C.T.H. et son emploi en hématologie*. Editorial, 779-780.
- * DUBOIS-FERRIÈRE H. — *Essais de traitement du lymphogranulome de Hodgkin à la cortisone associée au triéthylènemélatamine et aux métaux ionisés*. Le Sang, Paris, 22, 180-192, 1951. Bibliographie.
- ELIEF L.-P., PEARSON H.-O. — *The clinical and physiologic effects of adrenocorticotrophic hormon and cortisone acetate in patients with neoplastic diseases*. N. Y. J. Med. 51, N° 15, 1951.

- * FADEM R.-S., BERSON S.-S., JACOBSON A.-S., STRAUS B. — *The effects of cortisone on the bone marrow in Hodgkin disease.* Am. J. Clin. Path., 21, 799-813, 1951.
- * GIRAUD G., CAZAL P., LATOUR H., LÉVY A., PUECH P., MIMERAN R. — *Résultats du traitement hormonal (A.C.T.H., cortisone) de quelques hémopathies malignes.* Montpellier Méd. 39, 40, 611-624, 1951.
- JANBON M., BERTRAND I., SALVAING J., LABAUGE R., ALBRAM D. — *A propos du traitement par A.C.T.H. de quelques hémopathies malignes.* Soc. Méd. Montpellier et Languedoc Méditerranéen, 20 avril 1951.
- LAMBERT P., TAGNON R. — *Applications thérapeutiques de l'A.C.T.H. et des hormones du cortex surrénal.* Rapport au 28^e Congrès Français de Médecine, Bruxelles, septembre 1951.
- * LENTI, MOLINATTI, PIZZINI, GAMNA. — *Observations cliniques sur le traitement par l'A.C.T.H. de quelques hémolymphopathies malignes.* Minerva Medica, 1.227, 3 décembre 1952.
- * MALLARMÉ M.-J. — *La cortisone et l'A.C.T.H. dans le traitement de la Maladie de Hodgkin.* Rapport au 7^e Congrès des Transfusions de France et des Pays de Langue Française, Alger, 5^e séance, VI, avril 1953.
- * MARCHAL G., DUHAMEL G., THOMAS, CAMUS J.-P. — *Nos résultats actuels du traitement des hémopathies malignes par l'A.C.T.H. et la cortisone.* Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 67, 1.237-1.252, 1951.
- * MARCHAL G., DUHAMEL G., WEILL-FAGE J.-C., ROUX P. — *Le traitement de la Maladie de Hodgkin par la cortisone et l'A.C.T.H.* Bull. Médical, Paris, 66, 253-259, 1952.
- * MARCHAL G., DUHAMEL G., GERVAIS P., TOULOUSE J. — *La place de l'A.C.T.H. et de la cortisone dans le traitement des hémopathies (nos résultats actuels).* Sem. Hôp. Paris, 30, 898-909, 1954. *Bibliographie.*
- * MARCHAL G., DUHAMEL G., WEILL-FAGE J.-L., MAZELTON. — *Nouveaux cas d'association de Maladie de Hodgkin et de tuberculose ; action de l'A.C.T.H. et de la cortisone.* Le Sang, Paris, 25, 71-77, 1954.
- * MARCHAL G., DUHAMEL G. — *Tuberculose terminale dans les hémopathies malignes traitées par l'A.C.T.H. et la cortisone.* Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 70, 991-994, 1954.
- METZGER H. — *L'A.C.T.H. et la cortisone dans la thérapeutique des maladies du sang.* Strasbourg Méd. 5, 436-438, 1954.
- * MILLIEZ P., DREYFUS B., HIMBERT J., MOREAU P. — *Maladie de Hodgkin. Radiothérapie massive. Méningite tuberculeuse au cours d'un traitement par la Cortisone.* Soc. Méd. Hôp. Paris, 22 octobre 1954.
- PEARSON O.-H., ELIEL L.-P., RAWSON R.-W., DOBRINER K., RHOADS O.-P. — *A.C.T.H. and cortisone induced regression of lymphoid tumors in man.* Cancer, 2, 6, 1949.
- * PEARSON O.-H., ELIEL L.-P. — *Use of pituitary adrenocorticotrophic hormone (A.C.T.H.) and cortisone in lymphomas and leukaemias.* J.A.M.A. 144, 1.349-1.353, 1950.

- PEARSON O.-H., ELIEL L.-P., TALBOT Jr. T.-R. — *The use of A.C.T.H. and cortisone in neoplastic diseases*. Bull. N. Y. Acad. Med. 26, 235, 1950.
- ROMERO E., GANDARIAS M. — *Dosages de l'A.C.T.H. dans le traitement par les moutardes à l'azote*. Rev. Clin. Española, 42, 239-242, 1951.
- * STRAUS B., JACOBSON A.-S., BERSON S.-A., BERNSTEIN T.-C., FADEM R.-S., YALOW R.-S. — *The effects of cortisone in Hodgkin's disease*. Am. J. Med. 12, 170-189, 1952.
- * WINTROBE M., CARTWRIGHT G., PALMER J., KUHN W., SAMUELS L. — *Effects of corticotrophin and cortisone on the blood in various disorders in man*. Arch. Int. Med. 88, 310-336, 1951. Bibliographie.

e) Traitements divers

- * BLOCH S., MUGLER A., KEMPF I. — *Action remarquable de la colchicine dans un cas de prurit hodgkinien prolongé*. Soc. Méd. Strasbourg, 25 avril 1953.
- * BOCK H.-E. — *Traitement par l'uréthane d'affections non leucémiques et particulièrement de la lymphogranulomatose maligne avec remarques sur le mécanisme d'action de l'uréthane*. Klin. Wschr. 13, 390-396, 1948.
- DESMONTS T. — *L'action du chloramphénicol au cours de la Maladie de Hodgkin*. Le Sang, Paris, 25, 653, 1954.
- * DESMONTS T., DUCLOS M., DALMAU. — *Action favorable de la vitamine D sur l'évolution d'un cas de Maladie de Hodgkin*. Le Sang, Paris, 22, 74-75, 1951.
- GOLDMAN R. — *Aureomycin in Hodgkin's disease*. Am. J. Med. Sc. 221, 195-198, 1951.
- * HEILMEYER L., HARWERTH H.-G., DOXIE J., KRAUSS R. — *Klinische und Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen von Butazolidin und seine Anwendung bei Leukämien, neoplastischen Prozessen, und Lymphogranulomatose*. Arzneimittel-Fortschr. 3, 161-175, 1953.
- * HUANT E. — *Colchicine et radiothérapie dans la Maladie de Hodgkin*. Gaz. Hôp. Paris, 127, 21-23, 1954.
- * ISCH-WALL P. — *Quatre cas de Maladie de Hodgkin traités par la colchicine*. Le Sang, Paris, 23, 689-693, 1952.
- * KLIMA R., BEYREDER J., HERZOG E. — *Zur Wirkung der Butazolidin b. z. w. Irgapyrin bei der Lymphogranulomatose und anderen Blutkrankheiten*. Wien. Med. Wschr. 104, 16-19, 1954.
- LENNERT K. — *Die Morphologie der Urethan-Wirkung bei Leukämien, malignen Tumoren des Lymphatischen Systems und der Lymphogranulomatose*. Frankf. Zschr. Path. 61, 339-370, 1950.

- MILLER F.-R., TURNER D.-L. — *Acide myélocentrique et acide lymphocentrique dans la Maladie de Hodgkin*. Acta Haematologica, 2, 78-86, 1949.
- * RAVINA A., PESTEL M., THIELEN R. — *Application des substances anti-inflammatoires au traitement des maladies infectieuses*. Presse Méd. Paris, 62, 1.265-1.267, 1954. Bibliographie.
- * ROTTINO A. — *Effect of adenylic acid therapy upon pruritus due to Hodgkin's and other diseases*. Cancer, 3, 272-278, 1950.
- * ROTTINO A., JOFFE A., HOFFMANN G. — *Phenylbutazone (Butazolidine) a useful chemotherapeutic agent for Hodgkin's disease*. Arch. Int. Med. 93, 561-570, 1954.
- * SKAPIN J. — *Therapeutic use of Anti-Reticular Cytotoxic Serum (A.C.S.) in Hodgkin's disease*. Cancer Res. 7, 369-371, 1947.
- WOLFRAM S., REIMER E.-E. — *Traitement du prurit dans la lymphogranulomatose maligne par l'Uréthane*. Klin. Med. Wien. 3, 693-699, 1948.
-

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE PREMIER : Introduction - Généralités.....	15
CHAPITRE II : Etiologie.....	19
— Le Sexe et l'Age.....	19
— Antécédents	21
CHAPITRE III : Etude clinique.....	23
I. — Mode de début apparent.....	23
II. — Au premier examen	25
III. — Au cours de l'évolution.....	28
A) Les Adénopathies	28
B) Splénomégalie	32
C) Hypertrophie hépatique.....	32
D) La Fièvre et l'Etat général.....	33
E) Le Prurit	34
F) Les diverses localisations granulomateuses	34
1) Les manifestations thoraciques	34
2) Les manifestations digestives	50
3) Les manifestations osseuses	54
4) Les manifestations nerveuses	58
5) Les manifestations cutanées	61
6) Diverses localisations plus rares.....	62
CHAPITRE IV : Etude hématologique et Examens de laboratoire	67
I. — L'Hémogramme	67
— Les Globules Rouges	67
— Les Globules Blancs	68
— Les Plaquettes	71
II. — Le Myélogramme	71
III. — Le Ganglion	72
— La Biopsie ganglionnaire	72
— La Ponction ganglionnaire	74

IV. — Le Splénogramme	78
V. — Les Réactions tuberculiniques.....	78
VI. — La Vitesse de Sédimentation.....	79
VII. — Autres Recherches biologiques.....	79
VIII. — L'Electrophorèse	83
 CHAPITRE V : Evolution.....	83
— Les Poussées évolutives	83
— Les Rémissions	83
— Les Complications	84
— La durée de l'évolution.....	87
— Evolution terminale	89
 CHAPITRE VI : Formes cliniques.....	91
A) Formes symptomatiques	91
— Formes médiastinales isolées	92
— Formes digestives primitives	94
— Formes splénomégaliqes	95
B) Formes hématologiques	96
— Formes anémiques	96
— Formes lymphocytaires	97
— Formes avec purpura	98
C) Formes suivant le terrain et les associations.....	98
— Chez le sujet jeune	98
— Chez le sujet âgé	99
— Association avec la tuberculose	99
— Association avec la grossesse	100
 CHAPITRE VII : Pronostic.....	103
— Moyennes de durée d'évolution et de survie après traitement	103
— Pronostic suivant le sexe	106
— Pronostic suivant l'âge	107
— Pronostic en fonction de l'étude hématologique...	108
— Pronostic en fonction de l'histologie	115
— Pronostic en fonction de certains signes cliniques...	115
 CHAPITRE VIII : Les Moyens thérapeutiques.....	125
I. — Le Traitement chirurgical et ses limites....	125
II. — Les Agents physiques.....	133

— La Radiothérapie	133
— Le Radium et le Radon	162
— Les isotopes radio-actifs	162
Le phosphore radio-actif	162
L'arsenic radio-actif	164
Le manganèse radio-actif	164
Le radio-sodium et l'or radio-actif	165
III. — Les Moyens chimiques	167
— L'uréthane	167
— Les dérivés azotés du gaz moutarde	167
Le Méthyl bis β chloroéthylamine	170
Le β naphtyl di-chloroéthylamine	191
Le triéthylène mélamine	193
Le triéthylène phosphoramide et le di-éthylène phosphoramide	194
— Autres médicaments	194
La colchicine	194
L'actinomycine C	195
IV. — Les Moyens biologiques	198
— Les transfusions sanguines	198
— La cortisone et l'A.C.T.H.	198
— La phénylbutazone	203
V. — Les autres Traitements adjuvants	205
VI. — Valeur et résultats d'ensemble des différentes thérapeutiques	207
— Résultats d'ensemble	210
— Résultats en fonction de l'âge	210
— Résultats en fonction du sexe	210
— Résultats en fonction du stade	212
— Résultats en fonction de la méthode de traitement et du stade	213
CHAPITRE IX : Les Indications thérapeutiques	217
CONCLUSIONS	224
BIBLIOGRAPHIE	227

